

JP10237089

**Title:**  
**PROPIOPHENONE DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION**

**Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the new subject compound derivative comprising a specific benzofuranylpropiophenone derivative, having hypoglycemic activities, hardly causing side reaction and useful for prevention and treatment of diabetic of types I and II, correction of hyperglycemia after the meal, etc. **SOLUTION:** The objective derivative is a new propiophenone derivative (salt) of formula I [OX is a (protected hydroxide; Y is a lower alkyl; Z is a  $\beta$ -D-glucopyranosyl, one or plural hydroxyl groups of which can be protected], [e.g. 3-(5-benzo[b]furanyl)-2'-( $\beta$ -D-glucopyranosyloxy)-6'-hydroxy-4'-methylpropiophenone], and useful for prevention and treatment of insulin- dependent diabetic (type I diabetic) and insulin-independent diabetic (type II diabetic), correction of hyperglycemia after the meal, etc. The compound is obtained by reducing a compound of formula II and optionally forming the product into a pharmacologically acceptable salt.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-237089

(43) 公開日 平成10年(1998) 9月8日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

C 0 7 H 15/26

C 0 7 H 15/26

A 6 1 K 31/70

A D P

A 6 1 K 31/70

A D P

審査請求 有 請求項の数19 O L (全 34 頁)

(21) 出願番号 特願平9-354445

(22) 出願日 平成9年(1997)12月24日

(31) 優先権主張番号 特願平8-347406

(32) 優先日 平8(1996)12月26日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72) 発明者 辻原 健二

埼玉県浦和市大字大牧1149番地133

(72) 発明者 齋藤 ▲邦▼夫

埼玉県大宮市土手町3丁目225番地カサグ  
ランデ大宮208

(72) 発明者 本宮 光弥

埼玉県川口市仲町11番10号ホワイトシティ  
-301号室

(74) 代理人 弁理士 箕浦 繁夫

最終頁に続く

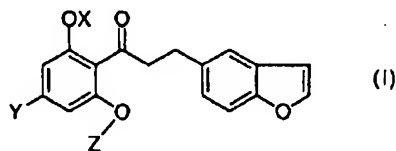
(54) 【発明の名称】 プロピオフェノン誘導体及びその製法

(57) 【要約】

【課題】 糖尿病予防・治療剤として有用な新規プロピ  
オフェノン誘導体を提供するものである。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】

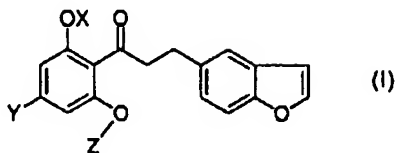


(但し、OXは保護されていてもよい水酸基、Yは低級  
アルキル基、Zはβ-D-グルコピラノシル基(グルコ  
ピラノシル基中の水酸基は保護されていてもよい)を表  
す。)で示される化合物あるいはその薬理的に許容しう  
る塩。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

【化1】



(式中、OXは保護されていてもよい水酸基、Yは低級アルキル基、Zは1つもしくは複数の水酸基が保護されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基を表す。)で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項2】 Zが1つもしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基であるか、2つの水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基、ベンジリデンジオキシ基、ホスフィニコジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を形成しているβ-D-グルコピラノシル基であるか、あるいは1つもしくは2つの水酸基がアシル化されており、かつ、2つの水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基、ベンジリデンジオキシ基、ホスフィニコジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を形成しているβ-D-グルコピラノシル基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 Zが低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基及び低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で1つもしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基であるか、あるいは2つの水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基または、ホスフィニコジオキシ基を形成しているβ-D-グルコピラノシル基である請求項2記載の化合物。

【請求項4】 Zが低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基及び低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で2位、2及び3位、4位または6位水酸基がアシル化されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基であるか、或いは4及び6位水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基またはホスフィニコジオキシ基を形成しているβ-D-グルコピラノシル基である請求項3記載の化合物。

【請求項5】 OXが水酸基、低級アルカノイルオキシ基または低級アルコキシカルボニルオキシ基であり、Zがβ-D-グルコピラノシル基、2-O-（低級アルカノイル）-β-D-グルコピラノシル基、2,3-ジ-O-（低級アルカノイル）-β-D-グルコピラノシル基、4-O-（低級アルコキシカルボニル）-β-D-

グルコピラノシル基、6-O-（低級アルカノイル）-β-D-グルコピラノシル基、6-O-（低級アルコキシカルボニル）-β-D-グルコピラノシル基、6-O-（低級アルコキシ低級アルカノイル）-β-D-グルコピラノシル基、6-O-（低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル）-β-D-グルコピラノシル基、4,6-O-（1-低級アルコキシ低級アルキリデン）-β-D-グルコピラノシル基または、4,6-O-ホスフィニコβ-D-グルコピラノシル基である請求項4記載の化合物。

【請求項6】 OXが水酸基または低級アルカノイルオキシ基、Zがβ-D-グルコピラノシル基、2,3-ジ-O-（低級アルカノイル）-β-D-グルコピラノシル基、4-O-（低級アルコキシカルボニル）-β-D-グルコピラノシル基、6-O-（低級アルコキシカルボニル）-β-D-グルコピラノシル基、4,6-O-（1-低級アルコキシ低級アルキリデン）-β-D-グルコピラノシル基または、4,6-O-ホスフィニコβ-D-グルコピラノシル基である請求項5記載の化合物。

【請求項7】 OXが水酸基、Yがメチル基またはエチル基、Zがβ-D-グルコピラノシル基、4-O-（低級アルコキシカルボニル）-β-D-グルコピラノシル基、6-O-（低級アルコキシカルボニル）-β-D-グルコピラノシル基、4,6-O-（1-低級アルコキシ低級アルキリデン）-β-D-グルコピラノシル基または4,6-O-ホスフィニコβ-D-グルコピラノシル基である請求項6記載の化合物。

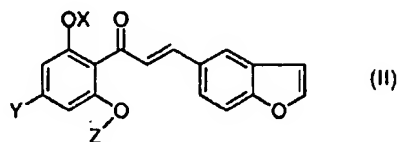
【請求項8】 Zがβ-D-グルコピラノシル基または6-O-（低級アルコキシカルボニル）-β-D-グルコピラノシル基である請求項7記載の化合物。

【請求項9】 3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノンまたはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項10】 3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノンまたはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項11】 一般式(II)

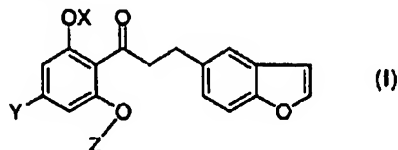
【化2】



(式中、OXは保護されていてもよい水酸基、Yは低級アルキル基、Zは1つもしくは複数の水酸基が保護されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基を表す。)で示される化合物を還元し、所望によりその薬理的に許容

しうる塩とすることを特徴とする一般式 (I)

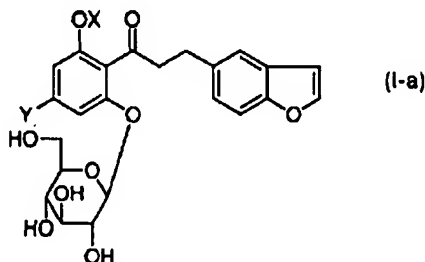
【化3】



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)で示されるアロピオフェノン誘導体もしくはその薬理的に許容しうる塩の製法。

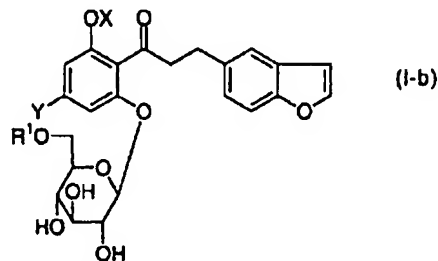
【請求項12】 一般式 (I-a)

【化4】



(式中、OXは保護されていてもよい水酸基、Yは低級アルキル基を表す。)で示される化合物をアシル化し、所望によりその薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする一般式 (I-b)

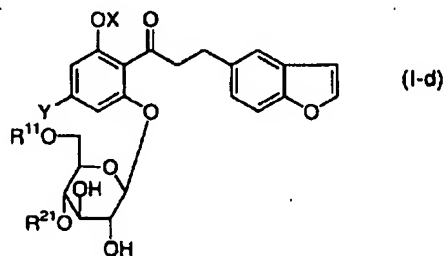
【化5】



(式中、R1はアシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩の製法。

【請求項13】 一般式 (I-d)

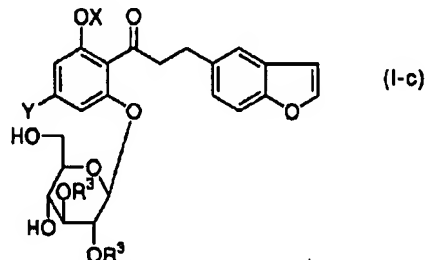
【化6】



(式中、OXは保護されていてもよい水酸基、Yは低級アルキル基、R11OおよびR21Oは保護された水酸基を表す。)で示される化合物をアシル化した後、保護基を

除去し、所望によりその薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする一般式 (I-c)

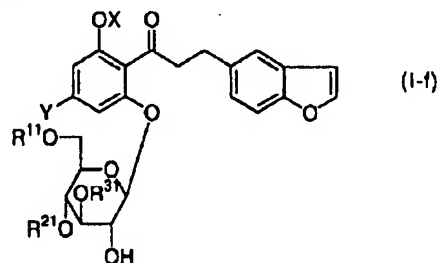
【化7】



(式中、R3はアシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩の製法。

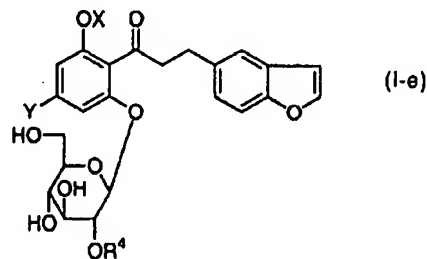
【請求項14】 一般式 (I-f)

【化8】



(式中、OXは保護されていてもよい水酸基、Yは低級アルキル基、R11O、R21OおよびR31Oは保護された水酸基を表す。)で示される化合物をアシル化した後、保護基を除去し、所望によりその薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする一般式 (I-e)

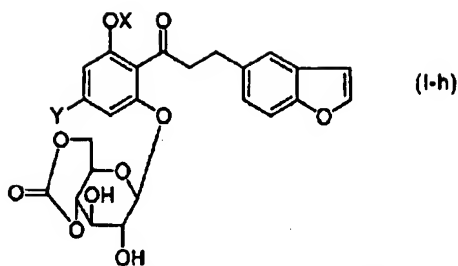
【化9】



(式中、R4はアシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩の製法。

【請求項15】 一般式 (I-h)

【化10】

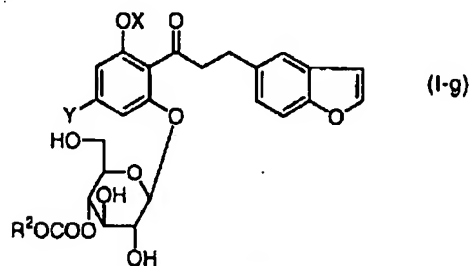


(式中、OXは保護されていてもよい水酸基、Yは低級アルキル基を表す。)で示される化合物と一般式(I I I)

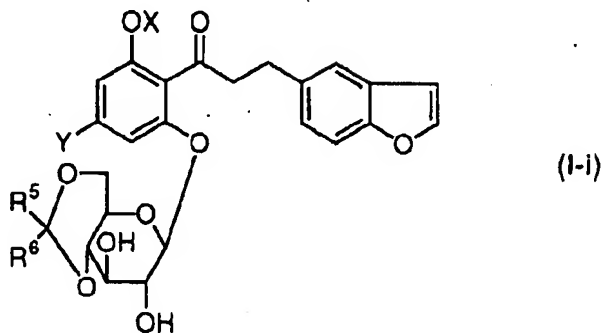
R<sup>2</sup>OH (I I I)

(式中、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を表す。)で示される化合物を反応させ、ついで所望によりその薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする一般式(I-g)

【化11】



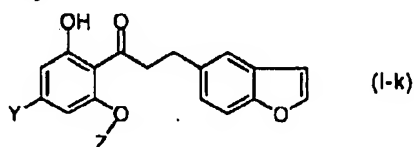
(式中、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩の製法。



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩の製法。

【請求項17】 一般式(I-k)

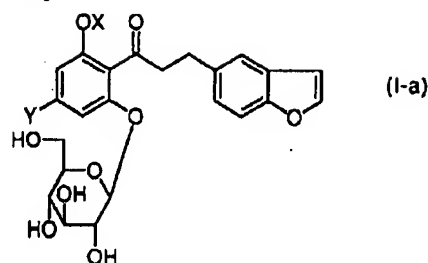
【化15】



(式中、Yは低級アルキル基、Zは1つもしくは複数の水酸基が保護されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基を表す。)で示される化合物の6'位フェノール性水酸基を保護し、要すればその薬理的に許容しうる塩と

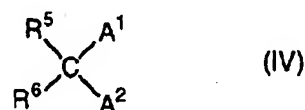
【請求項16】 一般式(I-a)

【化12】



(式中、OXは保護されていてもよい水酸基、Yは低級アルキル基を表す。)で示される化合物と一般式(I V)

【化13】

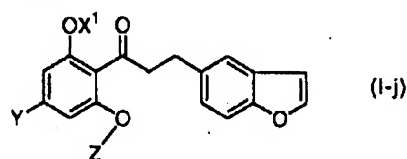


(式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、R<sup>5</sup>が水素原子もしくは低級アルキル基、R<sup>6</sup>が低級アルコキシ基であるか、またはR<sup>5</sup>が水素原子、R<sup>6</sup>がフェニル基であるか、あるいはR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が一緒になってオキシ基を形成し、A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>は脱離基を表す。)で示される化合物を反応させ、所望によりその薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする一般式(I-i)

【化14】

することを特徴とする一般式(I-j)

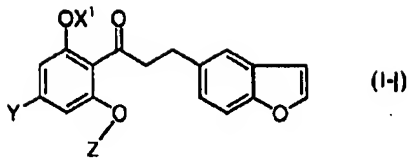
【化16】



(式中、OX<sup>1</sup>は保護された水酸基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩の製法。

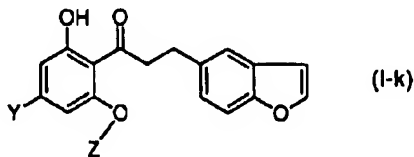
【請求項18】 一般式(I-j)

【化17】



(式中、OX¹は保護された水酸基、Yは低級アルキル基、Zは1つもしくは複数の水酸基が保護されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基を表す。)で示される化合物から保護基を除去し、要すればその薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする一般式(I-k)

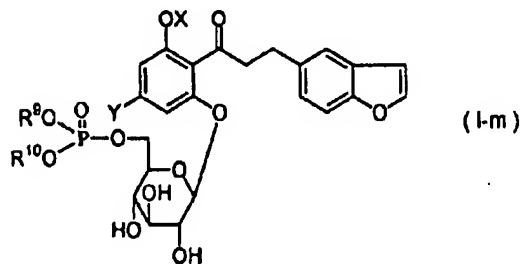
【化18】



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩の製法。

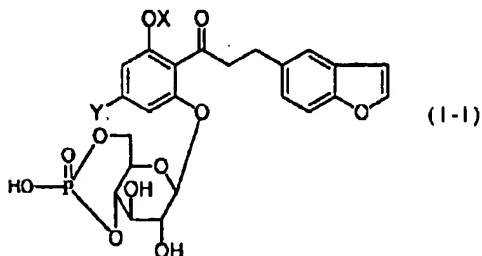
【請求項19】 一般式(I-m)

【化19】



(式中、OXは保護されていてもよい水酸基、Yは低級アルキル基、R⁹およびR¹⁰は、同一或いは異なって水酸基の保護基を表す。)で示される化合物を加水分解し、所望によりその薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする一般式(I-l)

【化20】



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物またはその薬理的に許容しうる塩の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血糖降下作用を有する新規プロピオフェノン誘導体及びその製法に関する

る。

【0002】

【従来の技術】糖尿病の治療においては食事療法が必須であるが、これだけで十分なコントロールが得られないときは、必要に応じてインスリンまたは経口糖尿病薬が使用される。糖尿病薬としては、従来より、ビッグアニド系化合物及びスルホニルウレア系化合物が用いられている。しかしながら、ビッグアニド系化合物には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア系化合物には重篤な低血糖という副作用があり、このような欠点のない新しい糖尿病治療剤の開発が望まれている。

【0003】近年、糖尿病の発症、並びに進展に高血糖自身が関与するというグルコース・トキシシティー・セオリー(Glucose toxicity theory)が提唱されている。すなわち、慢性的な高血糖がインスリン分泌を低下させると共に、インスリン感受性を低下させ、これがさらなる血糖の上昇を引き起こし、糖尿病が進展するという悪循環をうむものである〔ジabetologia(Diabetologia)第28巻、第119頁(1985年)、ジabeeティーツ ケア(Diabetes Care)、第13巻、第610頁(1990年)等〕。従って、高血糖を是正することにより、前述の悪循環を断ち切り、糖尿病の予防・治療等が可能であるとされている。

【0004】高血糖を是正するための一つの方法としては、余分な糖を直接尿中に排泄させ、血糖値を正常化することが考えられる。フロリジンは、リンゴ、ナシ等のバラ科植物の樹皮や根皮に含まれる配糖体であり、腸管及び腎臓の絨毛膜のみに存在するNa<sup>+</sup>-グルコース共輸送体を阻害することにより、腎臓での糖の再吸収を阻害し、糖の排泄を促進して血糖を降下させることができる。この作用に基づき、フロリジンを糖尿病動物に毎日皮下投与して高血糖を是正し、血糖値を長期間正常に保つことにより、高血糖動物の病態を改善し、正常化することが確認されている〔ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスチゲーション(J. Clin. Invest.)第79巻、第1510頁(1987年)、同第80巻、第1037頁(1987年)、同第87巻、第561頁(1991年)等〕。

【0005】しかしながら、フロリジンを経口投与すると、大部分はアグリコンであるフロレチンとグルコースに加水分解され、フロリジンとして吸収される割合は小さく、尿糖排泄作用は非常に弱い。また、アグリコンであるフロレチンは促進拡散型の糖輸送担体を強力に阻害することが知られており、例えば、フロレチンをラットに静脈内投与すると脳内グルコース濃度が減少することが報告されている〔ストローク(Stroke)、第14巻、第388頁(1983年)〕ので、長期にわたりこれを使用すると、いろいろな組織に悪い影響が及ぶことが考えられる。そのため、これまでフロリジンを糖尿

病治療薬として用いようという試みはなされていない。

【0006】

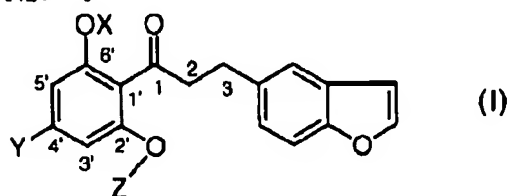
【発明が解決しようとする課題】本発明は、腎臓でのグルコースの再吸収阻害に基づく優れた尿糖増加作用を有し、それにより優れた血糖降下作用を示し、かつ、そのアグリコンが著しく弱い促進拡散型の糖輸送担体の阻害作用を示す4'-低級アルキルプロピオフェノン誘導体を提供するものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式(Ⅰ)

【0008】

【化21】



【0009】(式中、OXは保護されていてもよい水酸基、Yは低級アルキル基、Zは1つもしくは複数の水酸基が保護されていてもよいβ-D-グルコピラノシル基を表す。)で示されるプロピオフェノン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩に関する。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明の化合物(Ⅰ)において、OXが保護された水酸基の場合、保護基としては、フェノール性水酸基の保護基となりうるものであればよい。具体的にはメトキシメチル基等の低級アルコキシ低級アルキル基；アリル基；低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、アリールカルボニル基(例えばベンゾイル基)等のアシル基等があげられるが、低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基等のアシル基が好ましく、とりわけ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基が好ましい。

【0011】また、本発明の化合物(Ⅰ)において、Zが1つもしくは複数の水酸基が保護されたβ-D-グルコピラノシル基である場合、保護基としては、酸処理、加水分解、還元等の常法により容易に除去できるような慣用の水酸基の保護基を用いることができる。そのような基で1つもしくは複数の水酸基が保護されたβ-D-グルコピラノシル基としては、(1)1つもしくは複数の水酸基がアシル化されたβ-D-グルコピラノシル

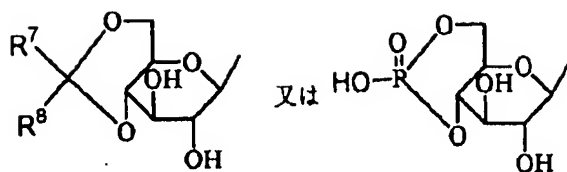
基、(2)2つの水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基、ベンジリデンジオキシ基、ホスフィニコジオキシ基、カルボニルジオキシ基等を形成しているβ-D-グルコピラノシル基、あるいは(3)1つもしくは2つの水酸基がアシル化されており、かつ、2つの水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基、ベンジリデンジオキシ基、ホスフィニコジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を形成しているβ-D-グルコピラノシル基等があげられる。しかしながら、β-D-グルコピラノシル基の水酸基の保護基としてはこれらに限定されず、生体内へ投与後脱保護され水酸基を与えるような機能、生体内への吸収または生体内への投与が容易になるような機能、或いは、脂溶性又は水溶性を上げるような機能を有するものであればいずれも好適に用いることができる。

【0012】β-D-グルコピラノシル基の水酸基がアシル化された場合、アシル基としては、低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、アリールカルボニル基(例えば、ベンゾイル基)等を好適に用いることができる。また、アシル基として、アミノ酸から一つのカルボキシル基の水酸基を除いた残基(当該残基中に存するアミノ基、カルボキシル基及び/又は水酸基は保護されていてもよい)を用いてもよい。アミノ酸から一つのカルボキシル基の水酸基を除いた残基としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、セリン、ザルコシン、アロリン、フェニルアラニン、ロイシン、イソロイシン、グリシン、トリプトファン、システイン、ヒスチジン、チロシン、またはバリン等の天然アミノ酸、その対掌体もしくはラセミ体から一つのカルボキシル基の水酸基を除いた残基をあげることができる。

【0013】また、2つの水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基、ベンジリデンジオキシ基、ホスフィニコジオキシ基、カルボニルジオキシ基等を形成しているβ-D-グルコピラノシル基である場合とは、例えば、β-D-グルコピラノシル基の4及び6位水酸基がその保護基とともに、1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基、ベンジリデンジオキシ基、ホスフィニコジオキシ基、カルボニルジオキシ基等を形成しているβ-D-グルコピラノシル基である場合、即ち、下式

【0014】

【化22】



【0015】(式中、 $R^7$ および $R^8$ は、一方が水素原子もしくは低級アルキル基、他方が低級アルコキシ基であるか、または一方が水素原子、他方がフェニル基であるか、或いは、 $R^7$ および $R^8$ が一緒になってオキソ基を形成していることを表す。)で示される構造を形成している場合があげられる。

【0016】 $\beta$ -D-グルコピラノシル基の2つの水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基を形成している場合、1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基としては1-低級アルコキシエチリデンジオキシ基が好ましく、とりわけ1-メトキシエチリデンジオキシ基、1-エトキシエチリデンジオキシ基等を好適に用いることができる。

【0017】更に、本発明の化合物(I)において、Yとしては炭素数1~4のアルキル基が好ましく、とりわけ、メチル基及びエチル基が好ましい。

【0018】本発明の具体的な化合物としては、Zが低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基及び低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で1つもしくは複数の水酸基がアシル化されていてもよい $\beta$ -D-グルコピラノシル基であるか、あるいは2つの水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基またはホスフィニコジオキシ基を形成している $\beta$ -D-グルコピラノシル基である化合物があげられる。

【0019】より具体的な化合物としてはZが低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基及び低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で2位、2及び3位、4位または6位水酸基がアシル化されていてもよい $\beta$ -D-グルコピラノシル基であるか、或いは4及び6位水酸基がその保護基とともに1-低級アルコキシ低級アルキリデンジオキシ基又はホスフィニコジオキシ基を形成している $\beta$ -D-グルコピラノシル基である化合物があげられる。

【0020】本発明化合物(I)のうち、好ましい化合物としては、OXが水酸基、低級アルカノイルオキシ基または低級アルコキシカルボニルオキシ基であり、Zが $\beta$ -D-グルコピラノシル基、2-O-(低級アルカノイル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、2,3-ジ-O-(低級アルカノイル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、4-O-(低級アルコキシカルボニル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、6-O-(低級アルカノイル)-

$\beta$ -D-グルコピラノシル基、6-O-(低級アルコキシカルボニル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、6-O-(低級アルコキシ低級アルカノイル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、6-O-(低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、4,6-O-(1-低級アルコキシ低級アルキリデン)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基または、4,6-O-ホスフィニコ $\beta$ -D-グルコピラノシル基である化合物があげられる。

【0021】本発明化合物(I)のうち、より好ましい化合物としては、OXが水酸基または低級アルカノイルオキシ基、Zが $\beta$ -D-グルコピラノシル基、2,3-ジ-O-(低級アルカノイル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、4-O-(低級アルコキシカルボニル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、6-O-(低級アルコキシカルボニル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、4,6-O-(1-低級アルコキシ低級アルキリデン)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基または4,6-O-ホスフィニコ $\beta$ -D-グルコピラノシル基である化合物があげられる。

【0022】本発明化合物(I)のうち、さらにより好ましい化合物としては、OXが水酸基、Yがメチル基またはエチル基、Zが $\beta$ -D-グルコピラノシル基、4-O-(低級アルコキシカルボニル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、6-O-(低級アルコキシカルボニル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基、4,6-O-(1-低級アルコキシ低級アルキリデン)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基または4,6-O-ホスフィニコ $\beta$ -D-グルコピラノシル基である化合物があげられる。

【0023】とりわけ好ましい化合物としては、Zが $\beta$ -D-グルコピラノシル基または6-O-(低級アルコキシカルボニル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル基である化合物があげられる。

【0024】本発明のプロピオフェノン誘導体(I)は、遊離の形でもまたその薬理的に許容しうる塩の形で本発明の目的に用いることができる。薬理的に許容しうる塩としては、ナトリウム塩等のアルカリ金属塩、塩酸塩等の鉱酸塩、トシル酸塩等の有機酸塩等があげられる。

【0025】また、プロピオフェノン誘導体(I)またはその薬理的に許容しうる塩とは、その分子内塩やそれらの溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含む。

【0026】本発明の化合物(I)及びその薬理的に許容しうる塩は、経口的にも非経口的にも投与することが



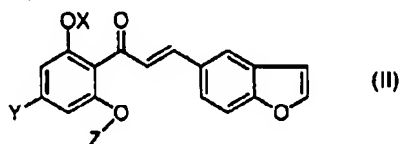
でき、経口もしくは非経口投与に通常用いられる医薬担体を用いて、適当な製剤とすることができる。かかる医薬担体としては、例えば、結合剤（シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドン等）、賦形剤（乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等）、潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等）、崩壊剤（バレイショデンプン等）及び湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム等）等をあげることができる。また、これら医薬製剤は、経口投与する場合には、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤の如き固形製剤であってもよく、溶液、懸濁液、乳液の如き液体製剤であってもよい。一方、非経口投与する場合には、例えば、注射用蒸留水、生理的食塩水、ブドウ糖水溶液等を用いて注射剤や点滴剤として、あるいは坐剤等とすることができる。

【0027】本発明のプロピオフェノン誘導体（I）またはその薬理的に許容しうる塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態あるいは疾患の程度によって異なるが、通常、1日あたりの投与量は、経口投与の場合には0.05～30mg/kg、とりわけ0.5～15mg/kg、非経口投与の場合には、0.005～30mg/kg、とりわけ0.05～3mg/kgであるのが好ましい。

【0028】本発明によれば、目的物（I）もしくはその薬理的に許容しうる塩は、一般式（II）

【0029】

【化23】



【0030】（式中、記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物を還元し、所望により薬理的に許容しうる塩とすることにより製することができる。

【0031】本還元反応は、常法に従い、金属水素化物による還元や接触還元などにより実施することができる。例えば、金属水素化物による還元では、溶媒中、金属水素化物を用いて、また、接触還元では溶媒中、水素雰囲気下で触媒を用いて還元することにより、実施することができる。

【0032】具体的には、接触還元においては、触媒としては、常用の触媒を用いることができ、例えば、パラジウム-炭素、白金-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の触媒を好適に用いることができる。また、ベンゾフラン環の二重結合が還元されることを防ぐために、触媒能を低下させる物質を添加してもよい。そのような物質としては、N、N-ジメチルアミノピリジン、N、N-ジメチルアニリン、アニリン、ジプロピルアミン、ジ

イソプロピルアミン、モルホリン、ピペラジン、N-メチルアニリン、ジシクロヘキシルアミン、ピペリジン、ピロリジン等のアミン類、N、N-ジメチルアセトアミド等のアミド類を好適に用いることができる。

【0033】また、金属水素化物による還元では、二重結合を還元することができる金属水素化物であればいずれも好適に使用することができるが、とりわけケトンを還元しないものが好ましく、このようなものとしては、例えば、水素化テルルナトリウム（NaTeH）をあげることができる。水素化テルルナトリウムはシンセシス（Synthesis）、第545頁（1978年）記載の方法に従って調製することができ、通常、化合物（I）に対し、1～3モル当量、とりわけ1～1.5モル当量使用するのが好ましい。

【0034】本還元反応で用いられる溶媒は反応に不活性であればいずれの溶媒も使用することができ、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、酢酸等の有機酸類などの有機溶媒或いはこれら有機溶媒と水の混合溶媒を用いることができる。

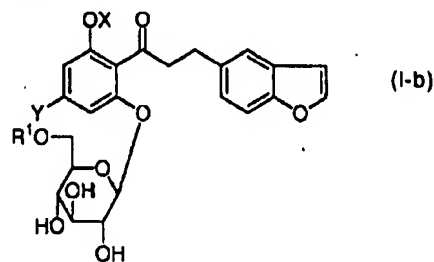
【0035】本還元反応は冷却下～加熱下で実施することができ、とりわけ、10～30℃で実施するのが好ましい。

【0036】また、このようにして得られた本発明の化合物は以下に示す方法により、または以下の方法を組み合わせることにより、相互に変換することも可能である。

【0037】（1）本発明の化合物（I）のうち一般式（I-b）

【0038】

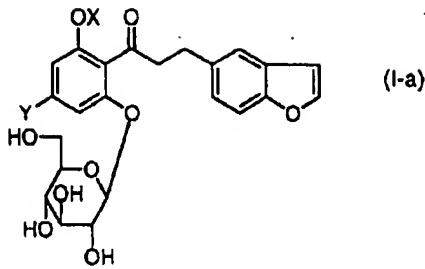
【化24】



【0039】（式中、R<sup>1</sup>はアシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。）で示される化合物は、本発明の化合物のうち一般式（I-a）

【0040】

【化25】

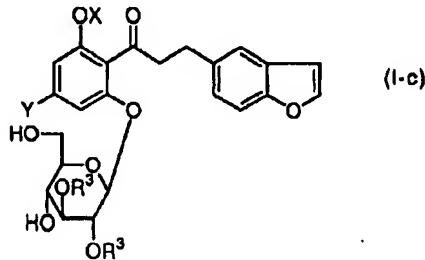


【0041】(式中、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物をアシル化することにより製することができる。

【0042】(2) 本発明化合物(I)のうち、一般式(I-c)

【0043】

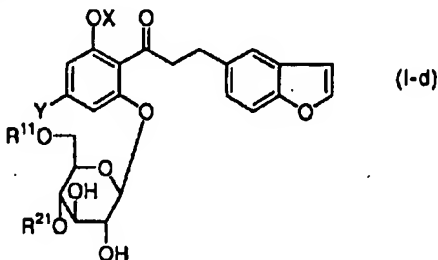
【化26】



【0044】(式中、R<sup>3</sup>はアシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は、化合物(I-a)のβ-D-グルコピラノシル基の4位及び6位水酸基を保護した化合物である一般式(I-d)

【0045】

【化27】

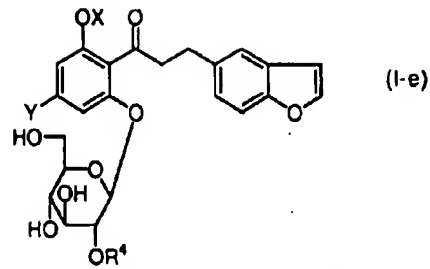


【0046】(式中、R<sup>11</sup>OおよびR<sup>21</sup>Oは保護された水酸基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物をアシル化し、ついで保護基R<sup>11</sup>およびR<sup>21</sup>を除去することにより製することができる。

【0047】(3) 本発明化合物(I)のうち、一般式(I-e)

【0048】

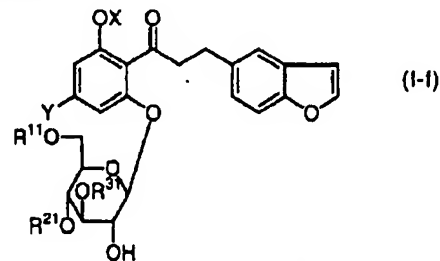
【化28】



【0049】(式中、R<sup>4</sup>はアシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は、化合物(I-d)のβ-D-グルコピラノシル基の3位水酸基を保護した化合物である一般式(I-f)

【0050】

【化29】



【0051】(式中、R<sup>31</sup>Oは保護された水酸基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物をアシル化し、保護基R<sup>11</sup>、R<sup>21</sup>およびR<sup>31</sup>を除去することにより製することができる。

【0052】化合物(I-d)および化合物(I-f)において、β-D-グルコピラノシル基の水酸基の保護基R<sup>11</sup>、R<sup>21</sup>およびR<sup>31</sup>としては、慣用の保護基を用いることができるが、とりわけ4及び6位水酸基の保護基については、保護基が互いに結合してベンジリデン基等を形成しているものを好適に用いることができ、3位水酸基の保護基については、ト-ブチルジメチルシリル基、トリメチルシリル基等のトリ低級アルキルシリル基を好適に用いることができる。これら保護基の除去は、酸処理、加水分解、還元等の慣用の方法により実施することが可能である。

【0053】製法(1)~(3)におけるアシル化は、所望のアシル基に対応する有機酸(例えば、低級アルキルカルボン酸、低級アルコキシ低級アルキルカルボン酸、安息香酸等)、その塩またはその反応性誘導体と原料化合物を反応させることにより実施することができる。

【0054】アシル基に対応する有機酸またはその塩と原料化合物との反応は、適当な溶媒中、縮合剤の存在または非存在下に実施することができ、また、有機酸の反応性誘導体と原料化合物との反応は、適当な溶媒中もしくは無溶媒で脱酸剤の存在または非存在下に実施することができる。

【0055】有機酸の塩としては、ナトリウム塩、カリ

ウム塩、カルシウム塩等のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩をあげることができる。これら有機酸の塩を縮合反応に用いる場合には、反応に際して遊離の酸としておくことが好ましい。

【0056】また、反応性誘導体としては、低級アルキルカルボン酸、低級アルコキシ低級アルキルカルボン酸、低級アルコキシカルボン酸、安息香酸等の酸ハライド、酸無水物、活性エステル、活性アミド等をあげることができる。

【0057】縮合剤としては、慣用の縮合剤を用いることができ、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジエチルシアノホスフェート、カルボニルジイミダゾール、N, N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド等をあげることができる。

【0058】脱酸剤としては常用の脱酸剤を用いることができ、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属等の無機塩基、或いはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のトリ低級アルキルアミン、ピリジン、2, 4, 6-コリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、キヌクリジン、アニリン、N, N-ジメチルアニリン等の有機塩基をあげることができる。

【0059】溶媒としては反応に悪影響を及ぼさないものであればいずれのものでも用いることができ、例えば、水；酢酸エチル等のエステル類；ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフラン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類等の慣用の溶媒、或いはこれらの混合溶媒をあげることができる。また、脱酸剤として例示したピリジン、2, 4, 6-コリジン等の有機塩基を溶媒とすることもできる。

【0060】本反応は冷却下から加熱下を実施することができ、好ましくは-10℃～100℃、とりわけ0℃～50℃で好適に実施することができる。

【0061】また、製法(1)において、R<sup>1</sup>が低級アルコキシカルボニル基である化合物は、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー・パーキン・トランスアクション1(J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1), 589頁(1993年)に記載の方法に準じ、適当な溶媒中、モレキュラーシーブの存在もしくは非存在下、リパーゼを用いて、化合物(I-a)と炭酸ジ低級アルキルを反応させることにより製することもできる。

【0062】リパーゼとしては、キャンディダ・アンタラクティカ(Candida antarctica)由来のリパーゼが好ましく、そのようなリパーゼとしては、例えば、ノボザイム(Novozym) 435(ノボ・ノルディスク・バイオ・インダストリー社)をあげることができる。

【0063】溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればいずれのものでも用いることができるが、とりわけ、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類を好適に用いることができる。

【0064】なお、化合物(I-a)は化合物(II)のうち、Zがβ-D-グルコピラノシル基である化合物を還元することにより得られる。この化合物は本発明の目的物であると同時に、本発明化合物の合成中間体としても有用な化合物である。

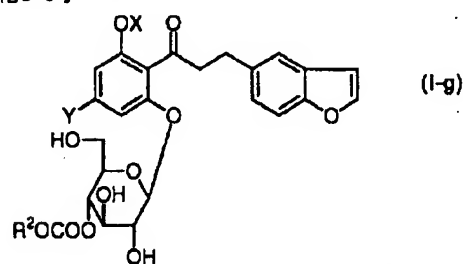
【0065】化合物(I-d)は、化合物(I-a)のβ-D-グルコピラノシル基の4及び6位水酸基を保護することにより得られ、化合物(I-f)は化合物(I-d)のβ-D-グルコピラノシル基の3位水酸基を保護することにより得られる。β-D-グルコピラノシル基の水酸基の保護は、例えば後述の製法(5)に示す方法、実施例に記載の方法、或いは慣用の方法等に従うことにより実施することができる。

【0066】また、上記(1)～(3)のアシル化反応においては、原料化合物のOXが水酸基である場合には、この水酸基もアシル化される場合があるが、この様にして得られる化合物も本発明の化合物に含まれるものである。アシル化されることが不適当な場合には、適当な溶媒中(テトラヒドロフラン、メタノール、水等)に、塩基[例えば、炭酸水素アルカリ金属(炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アミン類(トリエチルアミン等)]で処理することにより、生成した化合物からアシル基を除去することができる。

【0067】(4)本発明化合物(I)のうち、一般式(I-g)

【0068】

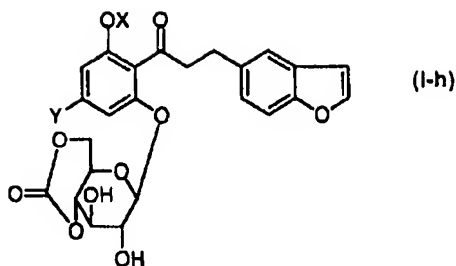
【化30】



【0069】(式中、R<sup>2</sup>は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は、一般式(I-h)

【0070】

【化31】



【0071】(式中、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物と一般式(III)



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を反応させることにより製することができる。

【0072】本反応は、適当な溶媒中、酸触媒の存在もしくは非存在下に実施することができる。

【0073】化合物(III)としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール等の直鎖もしくは分岐鎖の炭素数1~6のアルカノールを用いることができ、化合物(I-h)に対して等モル量からやや過剰量用いるのが好ましい。

【0074】溶媒としては、本反応に影響をおよぼさない溶媒であればいずれの溶媒も用いることができ、そのような溶媒としては、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類をあげることができる。また、化合物(III)を溶媒として用いることもできる。

【0075】酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸などのアリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸などの低級アルカンスルホン酸、酢酸などの低級アルカンカルボン酸等の有機酸または塩酸、硫酸等の無機酸を好適に用いることができる。

【0076】本反応は冷却下から加熱下を実施することができ、好ましくは25℃~50℃、とりわけ25℃~35℃に実施するのがよい。

【0077】なお、化合物(I-h)は例えば(a)適当な溶媒中もしくは無溶媒で、脱酸剤の存在もしくは非存在下に、化合物(I-a)とハロゲノギ酸アリール(例えば、ハロゲノギ酸p-ニトロフェニル)またはN,N-カルボニルジイミダゾール等を反応させた後、要すれば加熱することにより、或いは(b)後述の製法(5)に従うことにより得られる。

【0078】(a)法において、溶媒としては反応に影響をおよぼさないものであればいずれの溶媒も用いることができ、そのような溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム等を用いることができる。

【0079】脱酸剤としては、2,4,6-コリジン、ピリジン、2,6-ルチジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を用いることができる。また、脱

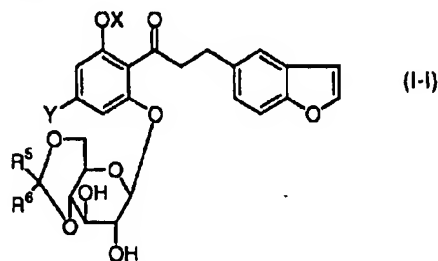
酸剤として有機塩基を用いた場合には、その有機塩基を溶媒として用いることもできる。

【0080】本反応は、冷却下から加熱下、とりわけ-50℃~60℃に実施することができる。また、ハロゲノギ酸アリールを用いた場合には、ハロゲノギ酸アリールを加えた後に加熱することが好ましく、とりわけ40℃~70℃に加熱するのが好ましい。

【0081】(5)本発明化合物(I)のうち、一般式(I-i)

【0082】

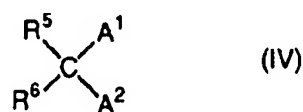
【化32】



【0083】(式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、R<sup>5</sup>が水素原子もしくは低級アルキル基、R<sup>6</sup>が低級アルコキシ基であるか、またはR<sup>5</sup>が水素原子、R<sup>6</sup>がフェニル基であるか、あるいはR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が一緒になってオキシ基を形成し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は、化合物(I-a)と、一般式(IV)

【0084】

【化33】



【0085】(式中、A<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>は脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を反応させることにより製することができる。

【0086】化合物(IV)において、脱離基としては、反応に影響を及ぼさない通常の脱離基を用いることができるが、ハロゲン原子(例えば、塩素原子、臭素原子)、低級アルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基)などを好適に用いることができる。

【0087】本反応は適当な溶媒中もしくは無溶媒で、酸または塩基の存在または非存在下に実施することができる。

【0088】溶媒としては、反応に不活性であればいずれの溶媒も使用することができ、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類を好適に用いることができるほか、化合物(IV)を過剰量用いて溶媒とすることもできる。

【0089】酸としては、p-トルエンスルホン酸などのアリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスル

ホン酸などの低級アルカンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸、塩酸、硫酸等の無機酸、またはp-トルエンスルホン酸ピリジニウム等の強酸と弱塩基の塩等を用いることができる。

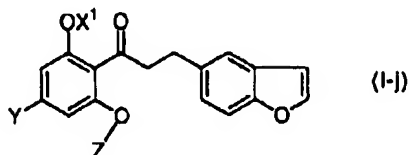
【0090】塩基としては、トリ低級アルキルアミン（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン）、ピリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、アニリン、N, N-ジメチルアニリン等を用いることができる。

【0091】本反応は、加熱下から冷却下に実施することができ、好ましくは0℃～50℃、とりわけ20℃～30℃に実施するのがよい。

【0092】(6) 本発明の化合物(I)のうち、一般式(I-j)

【0093】

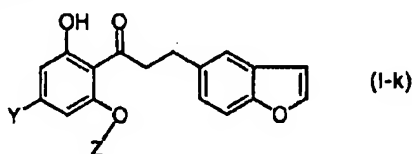
【化34】



【0094】(式中、OX¹は保護された水酸基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物および一般式(I-k)

【0095】

【化35】



【0096】(式中記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は相互に変換することが可能である。すなわち、化合物(I-j)は化合物(I-k)を保護することにより、また化合物(I-k)は化合物(I-j)から保護基X¹を除去することにより製することができる。

【0097】化合物(I-k)を保護する場合、本反応は常法に従い適宜実施することができるが、例えばアシル基により保護する場合には、先に記載した(1)～(3)の製法と同様にして実施することができる。また、アリル基により保護する場合には、適当な溶媒中(アセトン等)、脱酸剤(炭酸カリウム等)の存在または非存在下にアリルハライド(アリルブロミド等)を反応させることにより実施することができる。

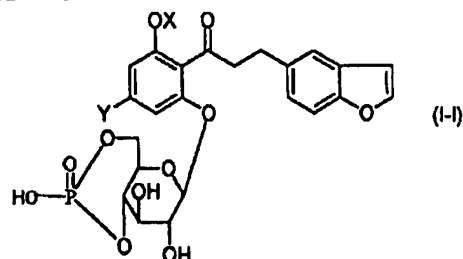
【0098】化合物(I-j)から保護基X¹を除去する場合、本反応は、保護基の種類に応じ、慣用の方法に従って実施することができる。例えば、OX¹が低級ア

ルカノイルオキシ基または低級アルコキシカルボニルオキシ基である化合物は適当な溶媒中、酸もしくは塩基で処理することにより実施することができる。OX¹が低級アルコキシ低級アルコキシ基である化合物は適当な溶媒中、酸を用いることにより実施することができる。また、OX¹がアリルオキシ基である化合物は適当な溶媒中(アセトニトリル等)、ギ酸アンモニウム等の存在下に、パラジウム触媒(例えば、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II))で処理することにより実施することができる。

【0099】(7) 本発明の化合物(I)のうち一般式(I-l)

【0100】

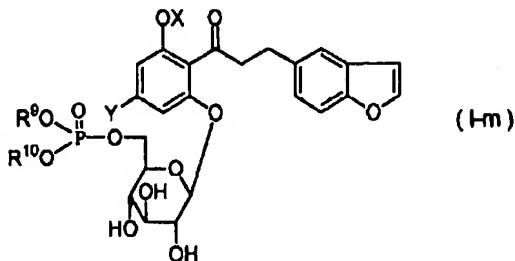
【化36】



【0101】(式中、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物は、一般式(I-m)

【0102】

【化37】



【0103】(式中、R⁹およびR¹⁰は、同一或いは異なって水酸基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を加水分解することにより、製することができる。

【0104】保護基R⁹およびR¹⁰としては、慣用の保護基を用いる事ができるが、フェニル基、低級アルキル基(例えばメチル基、エチル基)等が好ましい。

【0105】加水分解は通常用いられる方法により行われるが、溶媒中もしくは無溶媒で、塩基の存在下に実施する事が望ましい。

【0106】本反応において溶媒としては、反応に不活性であればいずれの溶媒も使用することができ、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、水、またはこれらの混合溶媒を好適に用いることができる。

【0107】塩基としては、水酸化アルカリ金属(水酸

化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、炭酸アルカリ金属(炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)等を好適に用いることができる。

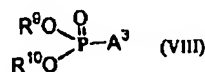
【0108】本反応は、加熱下から冷却下に実施することができ、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $0^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ に実施するのがよい。

【0109】なお、本反応において塩基で加水分解を行った場合には、化合物(I-1)は加水分解に用いた塩基との塩として単離することもできる。

【0110】化合物(I-m)は、化合物(I-a)と一般式(VIII)

【0111】

【化38】



【0112】(式中、 $\text{A}^3$ は脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を反応させることにより製することができる。

【0113】化合物(VIII)において、脱離基 $\text{A}^3$ としては、反応に影響を及ぼさない通常の脱離基を用いることができるが、ハロゲン原子(例えば、塩素原子、臭素原子)などを好適に用いることができる。

【0114】本反応は適当な溶媒中もしくは無溶媒で、塩基の存在または非存在下に実施することができる。

【0115】溶媒としては、反応に不活性であればいずれの溶媒も使用することができ、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類を好適に用いることができる。

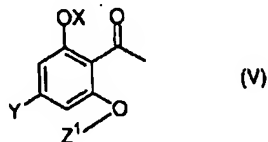
【0116】塩基としては、トリ低級アルキルアミン(例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン)、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、アニリン、N,N-ジメチルアニリン、2,4,6-コリジン等を用いることができる。

【0117】本反応は、加熱下から冷却下に実施することができ、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、とりわけ $0^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ に実施するのがよい。

【0118】本発明の原料化合物(II)は、一般式(V)

【0119】

【化39】



【0120】(式中、 $\text{Z}^1$ は水酸基が保護されていてもよい $\beta$ -D-グルコピラノシル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物と5-ホル

ミルベンゾ[b]フランを縮合させ、要すれば得られた化合物中に存する水酸基を保護することにより製することができる。

【0121】原料化合物(V)の $\text{Z}^1$ が水酸基が保護された $\beta$ -D-グルコピラノシル基である場合、 $\beta$ -D-グルコピラノシル基の水酸基の保護基としては、低級アルカノイル基(例えばアセチル基)等の慣用の保護基を用いることができる。

【0122】原料化合物(V)と5-ホルミルベンゾ[b]フランとの縮合反応は、常法により実施することができ、例えば適当な溶媒中(例えば、メタノール、エタノール等の有機溶媒またはこれら有機溶媒と水との混合溶媒)、塩基(例えば、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属)の存在下に冷却下から加熱下(とりわけ $0^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ )で実施することができる。

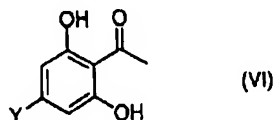
【0123】得られた化合物中の水酸基を保護する場合、保護は常法に従って実施するか、前記の(1)~(5)の方法に従うか、或いはこれらの方法を組み合わせることにより実施することができる。

【0124】本反応によって得られた化合物(II)は、精製して反応に用いても良いが、粗製のまま還元反応に用いることもできる。

【0125】原料化合物(V)は、例えば一般式(VI)

【0126】

【化40】



【0127】(式中、記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物と2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミドを、4級アンモニウム塩の存在もしくは非存在下、塩基を用いて適当な溶媒中で縮合させ、次いで所望により6'位のフェノール性水酸基の保護を行うことにより製することができる。

【0128】溶媒としては、反応に影響を与えない溶媒であればいずれの溶媒も用いることができ、そのような溶媒としては例えば、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、トルエン等の芳香族炭化水素類、アセトン等のケトン類、水をあげることができる。

【0129】4級アンモニウム塩としては、テトラ低級アルキルアンモニウムハライド、硫酸水素テトラ低級アルキルアンモニウム、ベンジルトリ低級アルキルアンモニウムハライド等を好適に用いることができるが、とりわけ、ベンジルトリ低級アルキルアンモニウムクロリドが好ましい。

【0130】塩基としては、水酸化アルカリ金属(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム)、炭酸アルカ

リ金属（例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム）、炭酸カドミウム等を好適に用いることができる。本反応は、冷却下から加熱下を実施することができる。

【0131】より具体的には、例えば、(i) ジャーナル・オブ・メディシナル・アンド・ファーマシューティカル・ケミストリー (J. Med. Pharm. Chem.)、第5巻、1045頁(1962年)に記載の方法に従い、化合物(VI)と2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミドを適当な溶媒中（例えば、含水アセトン）、水酸化カリウムの存在下に反応させた後、次いで所望により水酸基を保護するか、(ii) カーボハイドレート リサーチ (Carbohydrate Research) 第70巻、313頁(1979年)に記載の方法に準じ化合物(VI)と2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミドを適当な溶媒中（例えば、トルエン等の芳香族炭化水素類）、炭酸カドミウムの存在下に加熱、還流した後、次いで所望により水酸基を保護するか、あるいは(iii) 化合物(VI)と2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミドを適当な溶媒中（例えばクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類もしくはそれに少量の

水を添加したもの）、4級アンモニウム塩（ベンジルトリブチルアンモニウムクロリド）および炭酸アルカリ金属（炭酸カリウム）の存在下に反応させ、ついで所望により水酸基を保護する方法により製することができる。

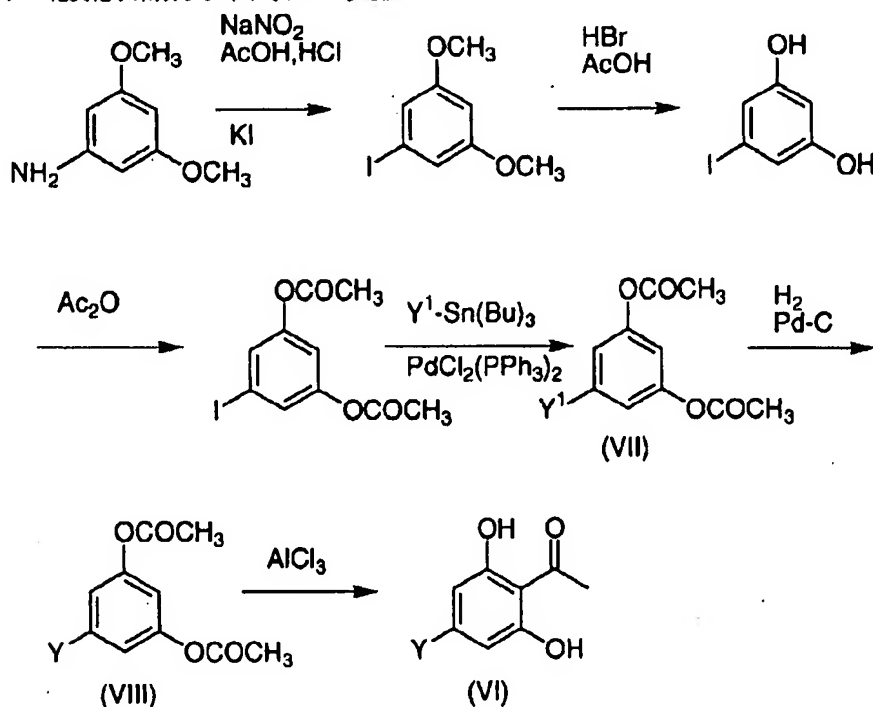
【0132】また6'位のフェノール性水酸基の保護は常法に従い実施することができる。

【0133】原料化合物(VI)は、例えば、Yがメチル基である化合物は、ジャーナル・オブ・オーガニックケミストリー (J. Org. Chem.)、第29巻、2800頁(1964年)に記載の方法や、オルシノールをアセチル化し、得られたオルシノールジアセテートを適当な溶媒中（例えば、クロロベンゼン）あるいは無溶媒で、ルイス酸（例えば、塩化アルミニウム）の存在下にフリース転位反応に付すことにより製することができる。

【0134】また化合物(VI)のYが炭素数2以上の低級アルキル基である化合物は、例えば下式で示される工程により製することができる。

【0135】

【化41】

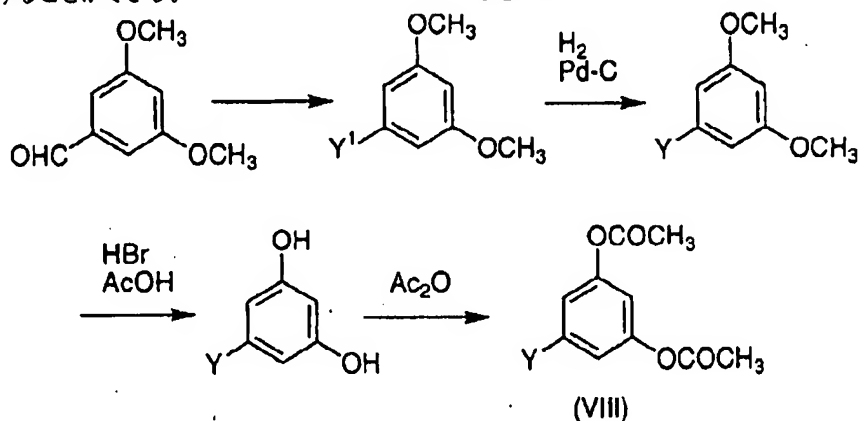


【0136】(式中、Y<sup>1</sup>は低級アルケニル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

すなわち、まず3, 5-ジメトキシアニリンを酢酸中、塩酸の存在下で亜硝酸ナトリウムを用いてジアゾニウム塩とした後、ヨウ化カリウムを作用させ、ジメトキシヨードベンゼンを製する。この化合物を酢酸中、臭化水素

酸で処理して脱メチル化し、ついで生じたフェノール性水酸基を無水酢酸等を用いてアセチル化し、ジアセトキシヨードベンゼンを製する。その後、トリブチル低級アルケニルスズをパラジウム触媒（例えば、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)）の存在下に反応させ、一般式(VII)で示されるジアセト

キシ低級アルケニルベンゼンを製する。この化合物を接触還元にした後、得られたジアセトキシ低級アルキルベンゼン(VIII)を塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下、フリース転位反応に付すことにより、化合物(VI)を製することができる。



【0139】(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

すなわち、まず、3,5-ジメトキシベンズアルデヒドからウィティッチ反応等によりジメトキシ低級アルケニルベンゼンを製する。この化合物を接触還元してジメトキシ低級アルキルベンゼンとしたのち、酢酸中、臭化水素酸で処理して脱メチル化しジヒドロキシ低級アルキルベンゼンを製する。ついで、ジヒドロキシ低級アルキルベンゼンを無水酢酸等を用いてアセチル化することにより化合物(VIII)を製することができる。

【0140】本発明において、低級アルキル基とは、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等、炭素数1~6の直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味し、好ましくは炭素数1~4のものを意味する。低級アルコキシ基とは、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等、炭素数1~6の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基を意味し、好ましくは炭素数1~4のものを意味する。低級アルカノイル基とは、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等、炭素数2~6の直鎖または分岐鎖のアルカノイル基を意味し、好ましくは炭素数2~4のものを意味する。低級アルキリデン基とはメチレン基、エチリデン基、イソプロピリデン基等、炭素数1~6の直鎖または分岐鎖のアルキリデン基を意味し、好ましくは炭素数1~4のものを意味する。

【0141】また、本明細書中、 $\beta$ -D-グルコピラノシル基とは、下式

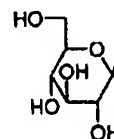
【0142】

【化43】

【0137】さらにまた、原料化合物であるジアセトキシ低級アルキルベンゼン(VIII)は、下式のようにして製することもできる。

【0138】

【化42】



【0143】で示される構造を表す。

【0144】

【実施例】

実施例1

2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルアセトフェノン120gを、水冷したエタノール1.2lと50%水酸化カリウム水溶液240gの混液に加え、溶解し、5-ホルミルベンゾ[b]フラン42.4gを加え、アルゴン雰囲気下、室温で一晩攪拌する。反応液に4-ジメチルアミノピリジン29.5g及び10%白金-炭素23.58gを加え、水素常圧下、室温で4.5時間攪拌する。触媒を濾去し、濾液をトルエンで洗浄し、氷冷下、18%塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、洗浄した水層は酢酸エチルで抽出し、有機層をあわせて、乾燥後、減圧下に濃縮し、残渣を水-エタノールより結晶化させ、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン82.4gを得る。

【0145】融点:152.5-154°C

ESI-MS(m/z):476[(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

IR(nujol, cm<sup>-1</sup>):3560, 3510, 3350, 3270, 1630

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ :2.24(3H, s),

3.00(2H, t, J=7.4, 結合定数Jの単位は



Hzである。以下同じ。), 3.1-3.5 (7H, m), 3.71 (1H, ddd,  $J=2.0, 5.5, 12$ ), 4.59 (1H, t,  $J=5.8$ ), 4.98 (1H, d,  $J=7.3$ ), 5.05 (1H, d,  $J=5.1$ ), 5.12 (1H, d,  $J=4.6$ ), 5.29 (1H, d,  $J=5.1$ ), 6.40 (1H, d,  $J=0.4$ ), 6.54 (1H, s), 6.88 (1H, dd,  $J=0.9, 2.2$ ), 7.22 (1H, dd,  $J=1.8, 8.4$ ), 7.46 (1H, d,  $J=8.6$ ), 7.53 (1H, d,  $J=1.5$ ), 7.93 (1H, d,  $J=2.2$ ), 11.90 (1H, s).

#### 【0146】実施例2

(1) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン2.50gをアセトン20mlに溶解し、炭酸カリウム2.13g、アリルプロミド933mgを加え、6時間加熱環流する。冷却後、反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール)で精製して、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アリルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン1.63gを得る。

【0147】ESI-MS ( $m/z$ ): 521 [(M+Na)<sup>+</sup>], 516 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3019, 1691, 1609

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.28 (3H, s), 2.92-3.02 (2H, m), 3.04-3.32 (6H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.66-3.74 (1H, m), 4.50 (2H, dt,  $J=1.5, 5.0$ ), 4.57 (1H, t (br)), 4.87 (1H, d,  $J=7.7$ ), 5.03 (1H, d,  $J=4.8$ ), 5.09 (1H, d (br)), 5.16 (1H, ddt,  $J=10.4, 1.7, 1.5$ Hz), 5.23 (1H, br), 5.26 (1H, ddt,  $J=17.4, 1.7, 1.5$ ), 5.90 (1H, ddt,  $J=17.4, 10.4, 5.0$ ), 6.56 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.88 (1H, dd,  $J=0.9, 2.2$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=1.7, 8.4$ ), 7.45 (1H, d,  $J=8.4$ ), 7.49 (1H, d,  $J=1.3$ ), 7.93 (1H, d,  $J=2.2$ ).

【0148】(2) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アリルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン500mgを2,4,6-トリメチルフェノール5mlに溶かし、ドライアイス-アセトンにて-40℃に冷却し、攪拌しながらメチルクロロホルム114mgのジクロロメタン0.5

ml溶液を滴下する。-40℃で1時間、次いで室温で1.5時間攪拌する。反応液を冷10%クエン酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール)で精製し、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(6-O-メトキシカルボニル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アリルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン487mgを得る。

【0149】ESI-MS ( $m/z$ ): 579 [(M+Na)<sup>+</sup>]

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3401, 1751, 1609

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.27 (3H, s), 2.92-2.99 (2H, m), 3.02-3.32 (5H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 3.64 (3H, s), 4.13 (1H, dd,  $J=6.8, 11.4$ ), 4.38 (1H, dd,  $J=1.7, 11.4$ ), 4.50 (2H, dt,  $J=5.0, 1.5$ ), 4.91 (1H, d,  $J=7.7$ ), 5.16 (1H, ddt,  $J=10.6, 1.8, 1.5$ ), 5.21 (1H, d,  $J=5.0$ ), 5.26 (1H, ddt,  $J=17.4, 1.7, 1.6$ ), 5.35 (2H, d,  $J=5.7$ ), 5.89 (1H, ddt,  $J=17.2, 10.6, 4.9$ ), 6.57 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.87 (1H, dd,  $J=0.9, 2.2$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=1.8, 8.4$ ), 7.45 (1H, d,  $J=8.4$ ), 7.47 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=2.0$ ).

【0150】(3) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(6-O-メトキシカルボニル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アリルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン470mgをアセトニトリル7mlに溶解し、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)17.7mgとギ酸アンモニウム319mgを加え、一晩加熱環流する。冷却後、不溶物を濾去し、濾液を濃縮した後、残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を分取する。水洗、乾燥後、溶媒を留去して、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール)で精製して、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(6-O-メトキシカルボニル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン370mgを得る。

【0151】ESI-MS ( $m/z$ ): 539 [(M+Na)<sup>+</sup>], 534 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

IR (nujol, cm<sup>-1</sup>): 3200-3500, 1714

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.23 (3H, s),

2.99 (2H, t, J=7.4), 3.14-3.4  
2 (5H, m), 3.65 (3H, s), 3.63-  
3.69 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=  
6.6, 11.5), 4.39 (1H, dd, J=2.  
0, 11.5), 5.02 (1H, d, J=7.5),  
5.25 (1H, d, J=5.0), 5.37 (1H,  
d, J=5.3), 5.39 (1H, d, J=5.  
3), 6.42 (1H, s), 6.50 (1H, s),  
6.88 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.2

0 (1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.47 (1  
H, d, J=8.4), 7.51 (1H, d, J=1.  
3), 7.93 (1H, d, J=2.2), 11.80  
(1H, s).

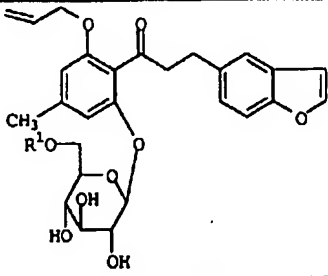
【0152】実施例3-9

(1) 実施例2-(2)と同様にして、対応する原料化  
合物から表1~4に記載の化合物を得る。

【0153】

【表1】


表1

		
実施例 NO.	R <sup>1</sup>	物性値等
3-(1)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO-	FAB-MS (m/z): 571[(M+H) <sup>+</sup> ] IR(neat, cm <sup>-1</sup> ): 3397, 1747, 1697, 1609 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.15(3H, t, J=7.1), 2.28(3H, s), 2.92-2.99(2H, m), 3.32-3.34(5H, m), 3.61(1H, m), 4.05(2H, q, J=7.1), 4.11(1H, dd, J=7.0, 11.7), 4.37(1H, dd, J=1.7, 11.7), 4.55(2H, dt, J=4.9, 1.5), 4.91(1H, d, J=7.7), 5.16(1H, ddt, J=10.6, 1.8, 1.5), 5.19(1H, d, J=5.1), 5.25(1H, ddt, J=17.4, 1.8, 1.7), 5.38(2H, d, J=5.5), 5.89(1H, ddt, J=17.2, 10.6, 4.9), 6.58(1H, s), 6.63(1H, s), 6.87(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.16(1H, dd, J=1.7, 8.6), 7.45(1H, d, J=8.6), 7.47(1H, m), 7.93(1H, d, J=2.2)
4-(1)	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCO-	ESI-MS (m/z): 602[(M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup> ] IR(neat, cm <sup>-1</sup> ): 3402, 1747, 1697, 1609 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 0.83(3H, t, J=7.5), 1.54(2H, m), 2.28(3H, s), 2.92-2.99(2H, m), 3.03-3.32(5H, m), 3.60(1H, m), 3.96(2H, dt, J=1.3, 6.6), 4.11(1H, dd, J=7.0, 11.7), 4.37(1H, dd, J=1.7, 11.7), 4.50(2H, dt, J=4.9, 1.5), 4.91(1H, d, J=7.7), 5.16(1H, ddt, J=10.6, 1.8, 1.5), 5.21(1H, d, J=5.1), 5.26(1H, ddt, J=17.2, 1.8, 1.7), 5.35(2H, m), 5.89(1H, ddt, J=17.2, 10.6, 4.9), 6.58(1H, s), 6.62(1H, s), 6.87(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.16(1H, dd, J=1.8, 8.4), 7.45(1H, d, J=8.4), 7.47(1H, d, J=2.0), 7.93(1H, d, J=2.2)

【0154】

【表2】

表 2

実施 例NO.	R <sup>1</sup>	物性値等
5-(1)		<p>ESI-MS (m/z): 602[(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]  IR(neat, cm<sup>-1</sup>): 3400, 1743, 1698, 1609  NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.15, 1.17(3H each, both d, J=6.5), 2.29(3H, s), 2.93-2.99(2H, m), 3.03-3.30(5H, m), 3.60(1H, ddd, J=2.0, 7.0, 9.0), 4.10(1H, dd, J=7.0, 11.5), 4.35(1H, dd, J=2.0, 11.5), 4.50(2H, dt, J=5.0, 1.5), 4.70(1H, heptet, J=6.5), 4.91(1H, d, J=7.5), 5.16(1H, ddt, J=10.5, 3.5, 1.5), 5.18(1H, d, J=5.5), 5.26(1H, ddt, J=17.5, 3.5, 1.5), 5.34(2H, d, J=5.5), 5.89(1H, ddt, J=17.0, 10.5, 5.0), 6.57(1H, s), 6.63(1H, s), 6.87(1H, dd, J=1.0, 2.0), 7.16(1H, dd, J=1.5, 8.5), 7.45(1H, d, J=8.5), 7.47(1H, d, J=1.5), 7.93(1H, d, J=2.0)</p>
6-(1)	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCO-	<p>ESI-MS (m/z): 616[(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]  IR(nujol, cm<sup>-1</sup>): 3470, 3280, 1750, 1700  NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.84(3H, t, J=7.3), 1.27(2H, m), 1.51(2H, m), 2.28(3H, s), 2.96(2H, m), 3.0-3.4(5H, m), 3.60(1H, m), 4.00(2H, dt, J=1.0, 6.6), 4.11(1H, dd, J=6.7, 11.6), 4.37(1H, dd, J=1.7, 11.5), 4.50(2H, dt, J=4.9, 1.5), 4.91(1H, d, J=7.7), 5.16(1H, ddt, J=10.5, 1.7, 1.5), 5.20(1H, d, J=5.1), 5.25(1H, ddt, J=17.3, 1.7, 1.7), 5.34(1H, d, J=5.3), 5.35(1H, d, J=5.7), 5.89(1H, ddt, J=17.4, 10.5, 5.5), 6.58(1H, s), 6.63(1H, s), 6.87(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.16(1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.45(1H, d, J=8.5), 7.46(1H, d, J=2.0), 7.93(1H, d, J=2.2)</p>

【0155】

【表3】

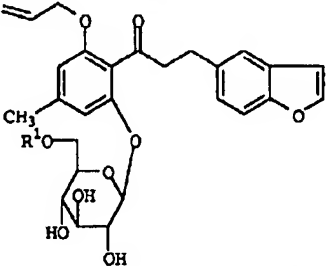
表3

実施例 NO.	R <sup>1</sup>	物性値等
7-(1)	CH <sub>3</sub> CO-	FAB-MS (m/z): 541[(M+H) <sup>+</sup> ] IR(neat, cm <sup>-1</sup> ): 3400, 1741, 1700 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.95(3H, s), 2.29(3H, s), 2.95-3.02(2H, m), 3.03-3.32(5H, m), 3.55- 3.62(1H, m), 4.02(1H, dd, J=7.1, 11.9), 4.32(1H, dd, J=1.8, 11.9), 4.50(2H, dt, J=5.0, 1.5), 4.90(1H, d, J=7.5), 5.17(1H, ddt, J=10.6, 1.8, 1.5), 5.20(1H, d, J=4.9), 5.26(1H, ddt, J=17.4, 1.8, 1.7), 5.30(1H, d, J=5.5), 5.33(1H, d, J=5.5), 5.90(1H, ddt, J=17.2, 10.6, 5.0), 6.58(1H, s), 6.62(1H, s), 6.87(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.16(1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.45(1H, d, J=8.4), 7.48(1H, d, J=1.7), 7.93(1H, d, J=2.2)
8-(1)	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCO-	ESI-MS (m/z): 618[(M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup> ] IR(neat, cm <sup>-1</sup> ): 3400, 1750, 1700 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.28(3H, s), 2.9-3.4(7H, m), 3.22(3H, s), 3.48(2H, m), 3.60(1H, m), 4.11(1H, m), 4.13(2H, m), 4.38(1H, m), 4.50(2H, dt, J=4.9, 1.6), 4.91(1H, d, J=7.7), 5.16(1H, m), 5.19(1H, d, J=5.1), 5.26(1H, m), 5.34(1H, d, J=5.5), 5.35(1H, d, J=5.5), 5.89(1H, m), 6.57(1H, s), 6.63(1H, s), 6.87(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.15(1H, dd, J=1.8, 8.6), 7.45(1H, d, J=8.6), 7.47(1H, d, J=2.3), 7.93(1H, d, J=2.2)

【0156】

【表4】

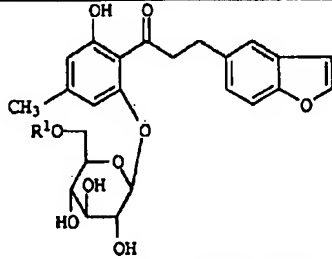
表4

実施 例NO.	R <sup>1</sup>	物性値等
9-(1)	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CO-	 <p>ESI-MS (m/z): 588[(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]  IR(ncat, cm<sup>-1</sup>): 3409, 1755, 1699, 1609  NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.29(3H, s), 2.94-3.00(2H, m),  3.03-3.34(5H, m), 3.23(3H, s), 3.58-3.64(1H, m),  3.93(1H, d, J=16.5), 4.01(1H, d, J=16.7), 4.12(1H,  dd, J=6.9, 11.7), 4.40(1H, dd, J=1.8, 11.7),  4.50(2H, dt, J=4.9, 1.5), 4.93(1H, d, J=7.5),  5.16(1H, ddt, J=10.6, 1.8, 1.5), 5.21(1H, d, J=5.5),  5.26(1H, ddt, J=17.4, 1.8, 1.7), 5.33(2H, m),  5.89(1H, ddt, J=17.4, 10.6, 5.0), 6.58(1H, s),  6.62(1H, s), 6.87(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.17(1H, dd,  J=1.7, 8.4), 7.45(1H, d, J=8.4), 7.48(1H, d, J=1.5),  7.93(1H, d, J=2.0)</p>

【0157】(2)実施例2-(3)と同様にして、表  
5～8記載の化合物を得る。

【0158】  
【表5】


表5

実施例 NO.	R <sup>1</sup>	物性値等
3-(2)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO-	 <p>FAB-MS (m/z): 531[(M+H)<sup>+</sup>]  IR(nujol, cm<sup>-1</sup>): 3300-3500, 1733  NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.15(3H, t, J=7.1), 2.24(3H, s), 2.99(2H, t, J=7.4), 3.14-3.42(5H, m), 3.62-3.69(1H, m), 4.06(2H, q, J=7.1), 4.14(1H, dd, J=7.0, 11.7), 4.38(1H, dd, J=2.2, 11.7), 5.02(1H, d, J=7.3), 5.24(1H, d, J=4.8), 5.36(1H, d, J=5.5), 5.38(1H, d, J=5.3), 6.41(1H, s), 6.51(1H, s), 6.87(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.20(1H, dd, J=1.8, 8.4), 7.46(1H, d, J=8.4), 7.51(1H, d, J=1.3), 7.93(1H, d, J=2.2), 11.8(1H, s)</p>
4-(2)	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCO-	<p>ESI-MS (m/z): 562[(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]  IR(neat, cm<sup>-1</sup>): 3432, 1746, 1631  NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.83(3H, t, J=7.4), 1.55(2H, m), 2.24(3H, s), 2.99(2H, t, J=7.3), 3.16-3.33(3H, m), 3.39(2H, m), 3.66(1H, m), 3.97(2H, t, J=6.6), 4.14(1H, dd, J=6.8, 11.7), 4.38(1H, m), 5.02(1H, d, J=7.3), 5.25(1H, d, J=4.8), 5.37(1H, d, J=5.3), 5.40(1H, d, J=5.1), 6.41(1H, s), 6.52(1H, s), 6.87(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.20(1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.46(1H, d, J=8.4), 7.51(1H, d, J=1.3), 7.93(1H, d, J=2.2), 11.8(1H, s)</p>

【0159】

【表6】

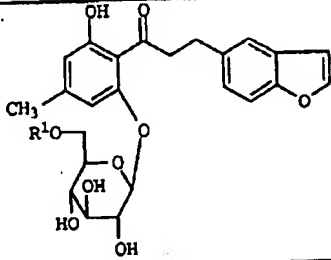
表 6

実施 例NO.	R <sup>1</sup>	物性値等
5-(2)		<p>ESI-MS (m/z): 562[(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]</p> <p>IR(nujol, cm<sup>-1</sup>): 3603, 3489, 3421, 3291, 1711, 1619</p> <p>NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.15, 1.17(3H each, both d, J=6.5), 2.25(3H, s), 2.99(2H, t, J=7.5), 3.17-3.42(5H, m), 3.64(1H, ddd, J=2.0, 7.0, 9.0), 4.12(1H, dd, J=7.0, 11.5), 4.36(1H, dd, J=2.0, 11.5), 4.71(1H, heptet, J=6.5), 5.02(1H, d, J=7.5), 5.24(1H, d, J=5.0), 5.37, 5.40(1H each, both d, J=5.5), 6.40, 6.52(1H each, both s), 6.88(1H, dd, J=1.0, 2.0), 7.20(1H, dd, J=2.0, 8.5), 7.46(1H, d, J=8.5), 7.51(1H, d, J=2.0), 7.93(1H, d, J=2.0), 11.80(1H, s)</p>
6-(2)	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCO-	<p>ESI-MS (m/z): 576[(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]</p> <p>IR(nujol, cm<sup>-1</sup>): 3400, 1745, 1630</p> <p>NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.83(3H, t, J=7.3), 1.27(2H, m), 1.51(2H, m), 2.24(3H, s), 2.99(2H, t, J=7.6), 3.1-3.4(5H, m), 3.66(1H, m), 4.02(2H, t, J=6.6), 4.14(1H, dd, J=6.8, 11.5), 4.38(1H, dd, J=1.5, 11.5), 5.02(1H, d, J=7.5), 5.24(1H, d, J=4.9), 5.37(1H, d, J=5.3), 5.39(1H, d, J=5.1), 6.41(1H, s), 6.52(1H, s), 6.87(1H, dd, J=1.1, 2.2), 7.20(1H, dd, J=1.7, 8.6), 7.46(1H, d, J=8.6), 7.51(1H, d, J=1.3), 7.93(1H, d, J=2.2), 11.80(1H, s)</p>

【0160】

【表7】

表7

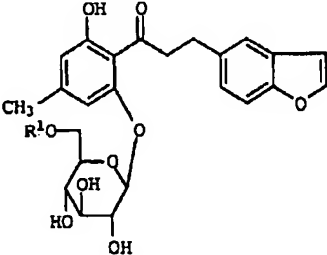
		
実施例 NO.	R <sup>1</sup>	物性値等
7-(2)	CH <sub>3</sub> CO-	m.p. 86℃～(徐々に分解) FAB-MS (m/z): 523[(M+H) <sup>+</sup> ] IR(nujol, cm <sup>-1</sup> ): 3400-3500, 1738, 1713 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.97(3H, s), 2.25(3H, s), 2.99 (2H, t, J=7.7), 3.14-3.49(5H, m), 3.63(1H, m), 4.03(1H, dd, J=7.1, 14.3), 4.44(1H, m), 5.01 (1H, d, J=7.5), 5.25(1H, d, J=4.8), 5.33(1H, d, J=5.5), 5.39(1H, d, J=5.1), 6.41(1H, s), 6.51 (1H, s), 6.88(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.21(1H, dd, J=1.8, 8.4), 7.47(1H, d, J=8.4), 7.52(1H, d, J= 1.3), 7.94 (1H, d, J=2.2), 11.7(1H, s)
8-(2)	CH <sub>3</sub> CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OCO-	ESI-MS (m/z): 578[(M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup> ] IR(neat, cm <sup>-1</sup> ): 3430, 1750, 1630 NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.24(3H, s), 2.99(2H, t, J= 7.3), 3.15-3.45(5H, m), 3.21(3H, s), 3.48(2H, m), 3.63(1H, m), 4.14(3H, m), 4.40(1H, dd, J=1.9, 11.4), 5.02(1H, d, J=7.3), 5.23(1H, d, J=4.9), 5.36 (1H, d, J=5.3), 5.38(1H, d, J=5.1), 6.41(1H, d, J=0.7), 6.52(1H, d, J=0.7), 6.87(1H, dd, J=1.1, 2.2), 7.20(1H, dd, J=1.8, 8.4), 7.46(1H, d, J=8.4), 7.51(1H, d, J=1.1), 7.92(1H, d, J=2.2), 11.80(1H, s)

【表8】

【0161】



表 8

実施 例NO.	R <sup>1</sup>	物性値等
9-(2)	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CO-	 <p> m.p.: 65-68°C  ESI-MS (m/z): 548[(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]  IR(nujol, cm<sup>-1</sup>): 3475, 1751, 1630  NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.25(3H, s), 2.99(2H, t, J=7.5), 3.15-3.42(5H, m), 3.24(3H, s), 3.67(1H, m), 3.96(1H, d, J=16.5), 4.02(1H, d, J=16.7), 4.14(1H, dd, J=6.9, 11.7), 4.42(1H, dd, J=1.7, 11.7), 5.02(1H, d, J=7.3), 5.26(1H, d, J=4.8), 5.36(1H, d, J=5.5), 5.39(1H, d, J=5.3), 6.41(1H, s), 6.50(1H, s), 6.88(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.20(1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.47(1H, d, J=8.4), 7.51(1H, d, J=1.5), 7.94(1H, d, J=2.2), 11.76(1H, s) </p>

## 【0162】実施例10

3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン400mgをトリメチルオルトアセテート5mlに溶解し、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム22mgを加え、室温で1時間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加えて希釈し、飽和重曹水に注ぐ。有機層を分取し、水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム/メタノール）で精製して、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(4,6-O-(1-メトキシエチリデン)-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン320mgを得る。

【0163】ESI-MS (m/z): 537[(M+Na)<sup>+</sup>], 515[(M+H)<sup>+</sup>]

IR(nujol, cm<sup>-1</sup>): 3423, 1631  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.40(3H, s), 2.25(3H, s), 2.99(2H, t, J=7.5), 3.23(3H, s), 3.26-3.82(8H, m), 5.18(1H, d, J=7.7), 5.38(1H, d, J=5.3), 5.61(1H, d, J=5.7), 6.41(1H, s), 6.55(1H, s), 6.84(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.19(1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.47(1H, d, J=8.4), 7.51(1H, d, J=1.3), 7.94(1H, d, J=2.2), 11.7(1H, s).

## 【0164】実施例11

(1) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン1.87gをジクロロメタン36mlに懸濁し、室温でp-トルエンスルホン酸78mgとベンズアルデヒドジメチルアセタール930mgを加え、室温で1.5時間攪拌する。溶媒を留去し、酢酸エチルと飽和重曹水を加え、有機層を分取する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム/アセトン）で精製して、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン2.03gを得る。

【0165】ESI-MS (m/z): 569[(M+Na)<sup>+</sup>], 547[(M+H)<sup>+</sup>]

IR(neat, cm<sup>-1</sup>): 3450, 1631  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.09(3H, s), 3.01(2H, t, J=7.4), 3.34-3.48(4H, m), 3.58-3.70(3H, m), 4.23(1H, m), 5.22(1H, d, J=7.7), 5.51(1H, d, J=4.9), 5.59(1H, s), 5.64(1H, d, J=5.5), 6.42(1H, s), 6.59(1H, s), 6.90(1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.22(1H, dd, J=1.8, 8.4), 7.36-7.53(7H, m), 7.95(1H, d, J=2.2), 11.7(1H, s).

1. 80 (1H, s).

【0166】(2) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン1.00gをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、イミダゾール747mg、t-ブチルジメチルクロシラン827mgを加えて、室温で13時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(3-O-t-ブチルジメチルシリル-4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-t-ブチルジメチルシリルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン1.06gを得る。

【0167】FAB-MS (m/z): 797 [(M+Na)<sup>+</sup>]

IR (nujol, cm<sup>-1</sup>): 3459, 1691, 1610

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.01 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.18 (6H, s), 0.86 (9H, s), 0.89 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.93-3.02 (2H, m), 3.04-3.15 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.62 (2H, m), 3.74 (1H, t, J=8.8), 4.18 (1H, m), 5.18 (1H, d, J=7.9), 5.56 (1H, d, J=7.0), 5.58 (1H, s), 6.40 (1H, s), 6.71 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.17 (1H, d, J=1.8, 8.6), 7.36-7.49 (7H, m), 7.93 (1H, d, J=2.2).

【0168】(3) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(3-O-t-ブチルジメチルシリル-4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-t-ブチルジメチルシリルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン1.04gをピリジン5.4mlに溶解し、無水酢酸2.7mlを加え、室温で一晩攪拌する。反応液を10%冷クエン酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和重曹水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去し、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(2-O-アセチル-3-O-t-ブチルジメチルシリル-4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン1.09gを得る。

【0169】ESI-MS (m/z): 840 [(M+Na)<sup>+</sup>]

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 1753, 1705, 16

09

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -0.04 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.17 (3H, s), 0.17 (3H, s), 0.78 (9H, s), 0.86 (9H, s), 2.02 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.80-3.02 (4H, m), 3.62 (1H, t, J=9.0), 3.70-3.85 (2H, m), 4.04 (1H, t, J=9.2), 4.29 (1H, dd, J=3.7, 8.8), 4.93 (1H, t, J=9.0), 5.38 (1H, d, J=8.1), 5.65 (1H, s), 6.42 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.90 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.15 (1H, dd, J=1.8, 8.6), 7.37-7.47 (6H, m), 7.50 (1H, d, J=8.6), 7.94 (1H, d, J=2.2).

【0170】(4) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(2-O-アセチル-3-O-t-ブチルジメチルシリル-4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-t-ブチルジメチルシリルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン1.07gをテトラヒドロフラン23mlと酢酸2.3mlの混合液に溶解し、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド685mgを加え、室温で25分攪拌する。反応液を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解して氷水に注ぐ。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去して、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(2-O-アセチル-3-O-t-ブチルジメチルシリル-4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン968mgを得る。

【0171】FAB-MS (m/z): 725 [(M+Na)<sup>+</sup>]

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 1753, 1634

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: -0.05 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.78 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.92-2.99 (2H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 3.60 (1H, t, J=9.1), 3.72 (1H, t, J=9.3), 3.77-3.85 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.27 (1H, d, J=4.2, 9.2), 4.95 (1H, t, J=8.5), 5.46 (1H, d, J=8.1), 5.64 (1H, s), 6.42 (1H, s), 6.52 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.20 (1H, dd, J=1.7, 8.3), 7.36-7.46 (5H, m), 7.50 (1H, d, J=8.3), 7.51 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=2.2), 10.7 (1H, s).

【0172】(5) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)

-2'-(2-O-アセチル-3-O-*t*-ブチルジメチルシリル-4,6-O-ベンジリデン- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン958mgを酢酸35mlに溶解し、水4ml、*p*-トルエンスルホン酸75mgを加えて、室温で4日間攪拌する。反応液を氷水700mlに注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール)で精製して、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(2-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン420mgを得る。

【0173】融点:160℃~(徐々に熔融)

ESI-MS ( $m/z$ ): 518 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

IR (nujol, cm<sup>-1</sup>): 3100-3510, 1752

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.99 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.90-2.97 (2H, m), 3.03-3.11 (2H, m), 3.21-3.31 (1H, m), 3.42-3.53 (3H, m), 3.72 (1H, m), 4.67 (1H, t, J=5.6), 4.78 (1H, dd, J=8.2, 9.5), 5.20 (1H, d, J=8.1), 5.28 (1H, d, J=5.3), 5.36 (1H, d, J=5.5), 6.39 (1H, s), 6.52 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.18 (1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.47 (1H, d, J=8.4), 7.50 (1H, d, J=1.3), 7.93 (1H, d, J=2.2), 10.86 (1H, s).

【0174】実施例12

(1) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(4,6-O-ベンジリデン- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン2.02gをピリジン20mlに溶解し、無水酢酸2.27gを加え、室温で4.5時間攪拌する。反応液を10%冷クエン酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(2,3-ジ-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-4'-メチルプロピオフェノン2.37gを得る。

【0175】融点:200-203℃

ESI-MS ( $m/z$ ): 690 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

IR (nujol, cm<sup>-1</sup>): 1764, 1747, 1699, 1619

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.94 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.87-3.03 (4H, m),

3.76 (1H, t, J=9.9), 3.90 (1H, t, J=9.4), 3.97 (1H, dd, J=4.5, 9.9), 4.44 (1H, dd, J=4.6, 10.0), 5.07 (1H, dd, J=7.9, 8.1), 5.40 (1H, t, J=9.4), 5.63 (1H, s), 5.68 (1H, d, J=7.9), 6.74 (1H, s), 6.91 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.00 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=1.8, 8.6), 7.39 (5H, s), 7.49 (1H, d, J=1.3), 7.51 (1H, d, J=8.4), 7.95 (1H, d, J=2.2).

【0176】(2) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(2,3-ジ-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-4'-メチルプロピオフェノン2.04gを酢酸60mlに懸濁し、水6mlと*p*-トルエンスルホン酸58mgを加えて、室温で20時間攪拌する。反応液を氷水800mlに注ぎ、1時間放置した後、沈殿してきたアメ状の不溶物を濾取する。得られた生成物を酢酸エチルに溶解し、有機層を飽和重曹水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール)で精製して、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(2,3-ジ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-4'-メチルプロピオフェノン1.72gを得る。

【0177】ESI-MS ( $m/z$ ): 602 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

IR (nujol, cm<sup>-1</sup>): 3404, 1751

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.87 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.84-3.11 (4H, m), 3.48-3.57 (2H, m), 3.64-3.77 (2H, m), 4.77 (1H, t, J=5.8), 4.89 (1H, dd, J=8.1, 9.7), 5.10 (1H, t, J=9.7), 5.50 (1H, d, J=8.1), 5.59 (1H, d, J=5.7), 6.70 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.00 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=1.5, 8.5), 7.47-7.50 (2H, m), 7.94 (1H, d, J=2.2).

【0178】実施例13

(1) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(2,3-ジ-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-4'-メチルプロピオフェノン671mgをテトラヒドロフラン5ml、メタノール5ml、水0.1mlの混液に溶解し、重曹419mgを加えて、室温で30時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出

する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製して、3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（2,3-ジ-*O*-アセチル-4,6-*O*-ベンジリデン- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン410mgを得る。

【0179】融点：187-189℃

ESI-MS ( $m/z$ ): 648 [ $(M+NH_4)^+$ ]

IR (neat,  $cm^{-1}$ ): 1754, 1633

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.97 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.90-2.98 (2H, m), 3.01-3.09 (2H, m), 3.76 (1H, t,  $J=9.9$ ), 3.88 (1H, t,  $J=9.4$ ), 3.95 (1H, dd,  $J=4.6, 9.5$ ), 4.32 (1H, dd,  $J=4.6, 10.1$ ), 5.05 (1H, dd,  $J=7.9, 9.3$ ), 5.40 (1H, t,  $J=9.3$ ), 5.63 (1H, s), 5.63 (1H, d,  $J=7.9$ ), 6.43 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.90 (1H, dd,  $J=0.9, 2.2$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=1.7, 8.6$ ), 7.39 (5H, s), 7.50 (2H, m), 7.95 (1H, d,  $J=2.2$ ), 10.70 (1H, s)。

【0180】(2) 3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（2,3-ジ-*O*-アセチル-4,6-*O*-ベンジリデン- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン395mgを酢酸14mlに溶解し、水1.4mlとp-トルエンスルホン酸12mgを加え、室温で2日間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、1時間放置する。析出した無色沈殿物を濾取し、酢酸エチルに溶解し、水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／メタノール）で精製して、3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（2,3-ジ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン297mgを得る。

【0181】融点：151-153℃

ESI-MS ( $m/z$ ): 560 [ $(M+NH_4)^+$ ]

IR (nujol,  $cm^{-1}$ ): 3543, 3288, 1751, 1729

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.91 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.89-2.96 (2H, m), 3.02-3.09 (2H, m), 3.46-3.80 (4H, m), 4.75 (1H, t,  $J=5.7$ ), 4.88 (1H, dd,  $J=8.0, 9.8$ ), 5.09 (1H, t,  $J=9.4$ ), 5.43 (1H, d,  $J=8.0$ ), 5.58 (1H, d,  $J=5.7$ ), 6.41 (1H, s),

6.54 (1H, s), 6.88 (1H, dd,  $J=0.9, 2.2$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=1.8, 8.4$ ), 7.47 (1H, d,  $J=8.9$ ), 7.49 (1H, s), 7.94 (1H, d,  $J=2.2$ ), 10.48 (1H, s)。

【0182】実施例14

(1) 3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-

(4,6-*O*-ベンジリデン- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン600mgをN,N-ジメチルアセトアミド4mlに溶解し、トリエチルアミン123mgを加え、氷冷下でメチルクロロホルム115mgのN,N-ジメチルアセトアミド2ml溶液を40分かけて滴下する。同温で10分攪拌し、反応液を冷10%クエン酸水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／メタノール）で精製して、3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（4,6-*O*-ベンジリデン- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ）-6'-メトキシカルボニルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン637mgを得る。

【0183】ESI-MS ( $m/z$ ): 622 [ $(M+NH_4)^+$ ]

IR (nujol,  $cm^{-1}$ ): 3383, 1762, 1689, 1618

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 2.92-2.98 (2H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.33-3.47 (2H, m), 3.54-3.70 (3H, m), 3.75 (3H, s), 4.22 (1H, m), 5.28 (1H, d,  $J=7.9$ ), 5.51 (1H, d,  $J=5.3$ ), 5.57 (1H, s), 5.68 (1H, d,  $J=5.9$ ), 6.81 (1H, s), 6.91 (1H, dd,  $J=0.9, 2.2$ ), 7.09 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=1.7, 8.6$ ), 7.37-7.48 (5H, m), 7.50 (1H, d,  $J=8.6$ ), 7.50 (1H, d,  $J=1.7$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.2$ )。

【0184】(2) 3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-

(4,6-*O*-ベンジリデン- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ）-6'-メトキシカルボニルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン618mgを酢酸60mlに溶解し、水1.4mlとp-トルエンスルホン酸19mgを加え、室温で一晩攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和重曹水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／メタノール）で精製し、3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（ $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ）-6'-メトキシカルボニルオキシ-4'-メチルプロピ

オフエノン428mgを得る。

【0185】ESI-MS ( $m/z$ ): 534 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3387, 1765

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.32 (3H, s), 2.90-2.98 (2H, m), 3.09-3.50 (7H, m), 3.67-3.74 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.60 (1H, t, J=5.7), 5.04 (1H, d, J=7.5), 5.08 (1H, d, J=5.3), 5.15 (1H, d, J=4.9), 5.37 (1H, d, J=5.5), 6.78 (1H, m), 6.88 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.03 (1H, s), 7.19 (1H, d, J=1.8, 8.4), 7.46 (1H, d, J=8.4), 7.51 (1H, d, J=1.3), 7.93 (1H, d, J=2.2)。

【0186】実施例15

(1) 実施例14-(1)と同様にして、対応原料化合物から3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(4,6-O-ベンジリデン- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-4'-メチルプロピオフェノンを得る。

【0187】ESI-MS ( $m/z$ ): 606 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

IR (nujol, cm<sup>-1</sup>): 3367, 1767, 1690, 1617

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.03 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.92-3.00 (2H, m), 3.05-3.73 (7H, m), 4.17-4.27 (1H, m), 5.26 (1H, d, J=7.7), 5.50 (1H, d, J=5.3), 5.58 (1H, s), 5.68 (1H, d, J=5.9), 6.68 (1H, m), 6.91 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.05 (1H, s), 7.19 (1H, dd, J=1.6, 8.6), 7.37-7.52 (7H, m), 7.95 (1H, d, J=2.2)。

【0188】(2) 実施例14-(2)と同様にして、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(4,6-O-ベンジリデン- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-4'-メチルプロピオフェノンから3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-4'-メチルプロピオフェノンを得る。

【0189】ESI-MS ( $m/z$ ): 518 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3393, 1769, 1691, 1618, 1198

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.02 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.89-3.02 (2H,

m), 3.06-3.51 (7H, m), 3.67-3.75 (1H, m), 4.58 (1H, t, J=5.7), 5.02 (1H, d, J=7.3), 5.05 (1H, d, J=5.1), 5.12 (1H, d, J=4.8), 5.34 (1H, d, J=5.5), 6.64 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 6.99 (1H, s), 7.19 (1H, d, J=1.7, 8.4), 7.47 (1H, d, J=8.4), 7.51 (1H, d, J=1.3), 7.93 (1H, d, J=2.0)。

【0190】実施例16

3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン500mgを、N, N-ジメチルアセトアミド3.5mlに溶解し、トリエチルアミン315mgを加え、氷冷下でアセチルクロリド282mgを滴下して、氷冷下で30分、室温で一晩攪拌する。反応液を10%冷クエン酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム/メタノール)で精製して、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(6-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アセトキシ-4'-メチルプロピオフェノン304mgを得る。

【0191】ESI-MS ( $m/z$ ): 560 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3417, 1769, 1740, 1695, 1618

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.97 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.88-2.98 (2H, m), 3.04-3.32 (5H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 4.03 (1H, dd, J=7.2, 14.1), 4.35 (1H, dd, J=1.8, 11.7), 5.04 (1H, d, J=7.5), 5.25 (1H, d, J=4.9), 5.34 (1H, d, J=5.3), 5.44 (1H, d, J=5.5), 6.67 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 6.95 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J=1.8, 8.4), 7.47 (1H, d, J=8.4), 7.50 (1H, d, J=1.5), 7.94 (1H, d, J=2.2)。

【0192】実施例17

(1) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン3.0gを2, 4, 6-コリジン33mlに溶解し、ドライアイス-アセトンにて-40℃に冷却し、攪拌しながら4-ニトロフェニルクロロホルメート1.71gのジクロロメタン8.6ml溶液を滴下する。-40℃で1時間30分、室温で1

時間攪拌した後、53℃で3時間攪拌する。放冷後、反応液を冷10%塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム/アセトン）で精製して、3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（4,6-O-カルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン2.16gを得る。

【0193】FAB-MS (m/z): 507 [(M+Na)<sup>+</sup>], 485 [(M+H)<sup>+</sup>]

IR (nujol, cm<sup>-1</sup>): 3386, 1753, 1630

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.25 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=7.4), 3.30-3.40 (3H, m), 3.64 (1H, m), 4.09-4.21 (2H, m), 4.26 (1H, dd, J=9.3, 9.7), 4.49 (1H, dd, J=5.3, 9.2), 5.26 (1H, d, J=7.9), 5.80 (1H, d, J=5.9), 5.86 (1H, d, J=5.7), 6.43 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.19 (1H, dd, J=1.8, 8.6), 7.49 (1H, d, J=8.6), 7.50 (1H, d, J=1.9), 7.94 (1H, d, J=2.2), 11.6 (1H, s).

【0194】(2) 3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（4,6-O-カルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン2.13gをメタノール40mlに溶解し、p-トルエンスルホン酸84mgを加え、室温で1時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水に注ぐ。有機層を分取し、水洗、乾燥後溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム/アセトン）で精製して、3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（4-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン986mgを得る。

【0195】ESI-MS (m/z): 534 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3459, 1752, 1631

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.24 (3H, s), 3.00 (2H, t, J=7.4), 3.32-3.45 (4H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 3.66-3.73 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.54 (1H, t, J=9.6), 4.82 (1H, t, J=5.6), 5.12 (1H, d, J=7.7), 5.52 (1H, d, J=5.7), 5.60 (1H, d, J=5.7), 6.44 (1H, d, J=

=0.6), 6.56 (1H, d, J=0.9), 6.90 (1H, dd, J=0.9, 2.2), 7.22 (1H, dd, J=1.7, 8.4), 7.47 (1H, d, J=8.4), 7.54 (1H, d, J=1.3), 7.93 (1H, d, J=2.2), 11.8 (1H, s).

【0196】実施例18

3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン10gの2,4,6-コリジン100ml溶液に0℃でクロロギ酸メチル10.31gを滴下し、0℃で23時間攪拌する。反応液を氷-10%塩酸（300ml-300ml）に注ぎ、酢酸エチル350mlにて抽出する。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣（11.96g）をテトラヒドロフラン200mlに溶解し、t-ブチルアミン20mlを加え、室温で4時間攪拌する。反応液を氷-10%塩酸（150ml-150ml）に注ぎ、酢酸エチル250mlにて抽出する。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣を水-ジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルから2回再結晶することにより、3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン9.14gを得る。

【0197】融点: 78-82℃

ESI-MS (m/z): 534 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

IR (nujol, cm<sup>-1</sup>): 3509, 3401, 3172, 1733, 1669, 1632, 1611

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) は実施例2-（3）で得られた化合物と同一であった。

【0198】実施例19

3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン10gをエチレングリコールジメチルエーテル30mlに溶解し、炭酸ジメチル100ml、Novozym 435（ノボ ノルディスク バイオ インダストリー株式会社、デンマーク）2gとモレキュラーシーブス4A粉末8gを加え、40℃で24時間、室温で14時間攪拌する。反応液をクロロホルムで希釈し、不溶物を濾去し、濾液を減圧乾固する。残渣を酢酸エチルに溶解して、10%塩酸水、水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後乾燥し、溶媒を留去する。残渣をエーテル-イソプロピルエーテル-水から3回再結晶して、3-（5-ベンゾ[b]フラニル）-2'-（6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン7.9gを得る。物性値は実施例18で得られた化合物と同一であった。

## 【0199】実施例20

実施例1と同様に処理することにより、対応する原料化合物から3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノンを得る。

【0200】融点: 146-148. 5°C

ESI-MS (m/z): 490 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

IR (nujol, cm<sup>-1</sup>): 3600-3200, 1633, 1605

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.15 (3H, t, J=7.5), 2.55 (2H, q, J=7.5), 3.00 (2H, t, J=7.5), 3.10-3.50 (7H, m), 3.68-3.74 (1H, m), 4.61 (1H, t, J=5.5), 4.98 (1H, d, J=7.5), 5.06 (1H, d, J=5.5), 5.14 (1H, d, J=5.0), 5.31 (1H, d, J=5.5), 6.42 (1H, d, J=1.5), 6.57 (1H, d, J=1.5), 6.88 (1H, dd, J=1.0, 2.0), 7.22 (1H, dd, J=2.0, 8.5), 7.46 (1H, d, J=8.5), 7.53 (1H, d, J=2.0), 7.93 (1H, d, J=2.0), 11.90 (1H, s).

## 【0201】実施例21

2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルアセトフェノン100gを、水冷したエタノール800mlと50%水酸化カリウム水溶液200gの混液に溶かし、5-ホルミルベンゾ[b]フラン30.91gを加え、アルゴン雰囲気下、室温で一晩攪拌する。反応液にN,N-ジメチルアセトアミド400ml、無水ピペラジン17.35g及び10%パラジウム-炭素(水分5.4%)9.4gを加え、水素常圧下、室温で2時間攪拌する。触媒を濾去し、濾液をイソプロピルエーテルで洗浄し、氷冷下、18%塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮し、残渣を水-アセトニトリルより2回結晶化し、得られた結晶66.86gに同様に反応して得た結晶137.6gを加えた後、水-エタノールより再結晶し、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン195.70gを得る。

【0202】物性値は実施例1で得られた化合物と同一であった。

## 【0203】実施例22

(1) 実施例2-(1)で得られた3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アリルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン300mgをテトラヒドロフラン3mlに溶

かし、氷冷下、2,4,6-コリジン315mgとジフェニルクロロホスフェート486mgを加え、アルゴン雰囲気下、室温で22時間攪拌する。反応液を氷冷した10%クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム/メタノール)で精製し、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(6-O-ジフェニルホスホノ-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アリルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン327mgを得る。

【0204】ESI-MS (m/z): 748 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

IR (nujol, cm<sup>-1</sup>): 3396, 1698, 1609

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.17 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=7.5), 3.0-3.3 (5H, m), 3.72 (1H, dt, J=9.5, 2.5), 4.30 (1H, ddd, J=5.5, 7.5, 11.5), 4.52 (2H, dt, J=1.5, 5.0), 4.57 (1H, ddd, J=3.5, 5.5, 11.5), 5.00 (1H, d, J=7.5), 5.16 (1H, ddt, J=11.0, 3.5, 1.5), 5.26 (1H, ddt, J=17.5, 3.5, 1.5), 5.3-5.4 (3H, br), 5.89 (1H, ddt, J=17.5, 11.0, 5.0), 6.55 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.86 (1H, dd, J=1.0, 2.0), 7.1-7.2 (7H, m), 7.30 (4H, dt, J=8.0, 1.5), 7.44 (1H, d, J=9.5), 7.45 (1H, d, J=2.0), 7.92 (1H, d, J=2.0)

(2) (1)で得られた3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(6-O-ジフェニルホスホノ-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-アリルオキシ-4'-メチルプロピオフェノン308mgをアセトニトリル3mlに溶かし、ギ酸アンモニウム80mgと二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)3mgを加え、アルゴン雰囲気下、1.5時間加熱環流する。反応液を室温に戻し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。得られた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム/メタノール)で精製し、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'-(6-O-ジフェニルホスホノ-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン246mgを得る。

【0205】ESI-MS (m/z): 708 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

IR (nujol, cm<sup>-1</sup>): 3405, 1630, 1

600

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.98 (2H, t, J=7.0), 3.2-3.5 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 4.55 (1H, ddd, J=3.5, 5.5, 11.5), 5.10 (1H, d, J=8.0), 5.29 (1H, d, J=5.0), 5.41 (1H, d, J=4.5), 5.43 (1H, d, J=5.5), 6.39 (1H, d, J=1.0), 6.57 (1H, d, J=1.0), 6.85 (1H, dd, J=1.0, 2.0), 7.1-7.2 (7H, m), 7.29 (4H, dt, J=8.0, 2.5), 7.44 (1H, d, J=9.5), 7.49 (1H, d, J=2.0), 7.92 (1H, d, J=2.0), 11.84 (1H, s)

(3) 3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'- $\alpha$ - $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノン764mgを1,4-ジオキサン33mlに溶かし、0.1N-水酸化ナトリウム水溶液33mlを加え、アルゴン雰囲気下、室温で2.5時間攪拌する。反応液に塩化アンモニウム60mgを加え、減圧下、溶媒を留去する。得られた残渣にエタノールを加え、不溶物を濾別する。濾液にイソプロパノールを加え、析出物を濾取し、3-(5-ベンゾ[b]フラニル)-2'- $\alpha$ -(4,6-O-ホスフィニコ $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルプロピオフェノンナトリウム327mgを得る。

【0206】ESI-MS (m/z): 519 [(M+Na)<sup>+</sup>]

IR (nujol, cm<sup>-1</sup>): 3300, 1625, 1612

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.25 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=7.5), 3.3-3.9 (8H, m), 5.15 (1H, d, J=7.5), 5.40 (1H, br), 5.55 (1H, br), 6.41 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J=1.0, 2.0), 7.19 (1H, dd, J=1.5, 8.5), 7.49 (1H, d, J=8.5), 7.51 (1H, d, J=1.5), 7.92 (1H, d, J=2.0)

#### 参考例1

(1) オルシノール-水和物50gをピリジン400mlに溶解し、無水酢酸133mlを加えて室温で17時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル500mlに溶解し、10%塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去してオルシノールジアセテート74gを得る。

【0207】EI-MS (m/z): 208 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.27 (6H, s), 2.

35 (3H, s), 6.71 (1H, t, J=1.

8), 6.80 (2H, m).

【0208】(2) 塩化アルミニウム19.2gをクロロベンゼン50ml中、90℃に加熱し、そこにオルシノールジアセテート10gのクロロベンゼン8ml溶液を35分かけて滴下する。滴下後、同温で1時間攪拌した後、冷却し、反応液を水-10%塩酸(100ml-100ml)に注ぎ、30分攪拌する。酢酸エチル100mlを加え、有機層を分取し、水洗、乾燥後溶媒を留去する。得られた残渣にヘキサン100mlを加え、室温で30分攪拌した後、濾取、乾燥し、2',6'-ジヒドロキシ-4'-メチルアセトフェノン5.9gを得る。融点: 146-148℃。

#### 【0209】参考例2

2',6'-ジヒドロキシ-4'-メチルアセトフェノン0.5g、炭酸カドミウム2.08g及びトルエン40mlの混合物をディーン・シュターク蒸留管(Dienn-Stark trap)で溶媒を除きながら還流する。溶媒を10ml除いた後、およそ80℃に冷却し、次いで2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミド2.48gを加え、一晚還流する。冷却後、クロロホルムを加えて希釈し、不溶物を濾別する。濾液を濃縮し、残渣をメタノールより結晶化して、2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルアセトフェノン735mgを得る。

【0210】融点: 140-141.5℃

ESI-MS (m/z): 514 [(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>]

IR (nujol, cm<sup>-1</sup>): 1755, 1725, 1650

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.96 (3H, s), 2.01 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.39 (3H, s), 4.05-4.22 (2H, m), 4.28 (1H, ddd, J=2.6, 5.7, 9.9), 5.00 (1H, dd, J=9.5, 9.9), 5.10 (1H, dd, J=8.0, 9.6), 5.39 (1H, t, J=9.5), 5.64 (1H, d, J=8.1), 6.46 (1H, s), 6.48 (1H, s), 11.60 (1H, s).

#### 【0211】参考例3

炭酸カリウム414gをクロロホルム1.3lに懸濁し、そこへ水29mlをゆっくりと滴下する。次いで、塩化トリブチルベンジルアンモニウム37gおよび2',6'-ジヒドロキシ-4'-メチルアセトフェノン100gを加え、さらに、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミド419gを加え、室温で攪拌する。27時間後、水21mlを加えて、さらに2.5時間攪拌した後、氷冷下、18%塩酸およそ500mlを加えて中和する。さらに10%塩酸およそ200mlおよび水500mlを加えた



後、クロロホルム層を分取する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後乾燥し、得られた有機層を濃縮する。残渣にメタノール400mlを加え、再び濃縮する。およそ半分が留去したところで残渣にメタノール2lを加え、若干加熱した後、氷冷下で30分攪拌する。沈殿物を濾取し、減圧下乾燥して、2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-メチルアセトフェノン23.9.75gを得る。物性値は参考例2で得られた化合物と同一であった。

【0212】参考例4

(1) 3,5-ジメトキシアニリン1.0gを塩酸3ml、酢酸2ml、水5mlに懸濁し、氷冷下亜硝酸ナトリウム473mgの水5ml溶液を15分かけて滴下する。10分後、ヨウ化カリウム1.62gの水5ml溶液を加え、80℃に加温し、1時間攪拌する。反応液をジエチルエーテルで抽出し、その抽出層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、3,5-ジメトキシオードベンゼン1.05gを得る。融点:73-74℃。

【0213】(2) 3,5-ジメトキシオードベンゼン1.19gを酢酸10mlに溶解し、室温で47%臭化水素酸10mlを加え、15時間加熱還流する。反応液を室温に戻し、減圧乾固し、残渣を酢酸エチルに溶解する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去して、3,5-ジヒドロキシオードベンゼン1.06gを得る。

【0214】EI-MS(m/z):236(M<sup>+</sup>)  
IR(neat, cm<sup>-1</sup>):3325, 1605  
NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ:5.22(2H, s), 6.31(1H, t, J=2.5), 6.79(2H, d, J=2.5)。

【0215】(3) 3,5-ジヒドロキシオードベンゼン1.02gをピリジン2.8mlに溶解し、室温で無水酢酸1.53gを加える。1時間攪拌後、反応液を10%クエン酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去して、3,5-ジアセトキシオードベンゼン1.37gを得る。

【0216】EI-MS(m/z):320(M<sup>+</sup>), 278, 236  
IR(neat, cm<sup>-1</sup>):1771, 1586  
NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ:2.28(6H, s), 6.92(1H, t, J=2.0), 7.36(2H, d, J=2.0)。

【0217】(4) 3,5-ジアセトキシオードベンゼン860mgを1,4-ジオキサン4mlに溶解し、室温でビニルトリブチルスズ1.41gと二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)20mgを加え、3時間加熱還流する。反応液を室温に戻し、酢酸

エチルで希釈し、10%フッ化カリウム水溶液を加え、室温で30分攪拌する。不溶物を濾去後、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3,5-ジアセトキシスチレン585mgを得る。

【0218】EI-MS(m/z):220(M<sup>+</sup>), 178, 136

IR(neat, cm<sup>-1</sup>):1771, 1610  
NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ:2.29(6H, s), 5.32(1H, d, J=11.0), 5.74(1H, d, J=17.0), 6.65(1H, dd, J=11.0, 17.0), 6.82(1H, t, J=2.0), 7.03(2H, d, J=2.0)。

【0219】(5) 3,5-ジアセトキシスチレン580mgを酢酸エチル6ml-エタノール2mlに溶解し、10%パラジウム-炭素(水分51.4%)50mgを触媒として常圧下接触還元を行う。2時間後、触媒を濾去し、濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)で精製して、1,3-ジアセトキシ-5-エチルベンゼン450mgを得る。

【0220】EI-MS(m/z):222(M<sup>+</sup>)  
IR(neat, cm<sup>-1</sup>):1771, 1616  
NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ:1.23(3H, t, J=7.5), 2.28(6H, s), 2.66(2H, q, J=7.5), 6.74(1H, t, J=2.0), 6.82(2H, d, J=2.0)。

【0221】(6) 1,3-ジアセトキシ-5-エチルベンゼンを参考例1-(2)と同様に処理することにより、2',6'-ジヒドロキシ-4'-エチルアセトフェノンを得る。融点:121-123℃。

【0222】(7) 2',6'-ジヒドロキシ-4'-エチルアセトフェノンを参考例3と同様に処理することにより、2'-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシ-4'-エチルアセトフェノンを得る。融点:125-127℃。

【0223】参考例5

(1) アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末(純度85%)14.75gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに懸濁し、50℃で攪拌しながら、塩化アセチル1.06gを10分かけて滴下し、引き続き、15分攪拌する。次いで、3,5-ジメトキシベンズアルデヒド10gのジブロモメタン15.69g溶液を20分かけて滴下し、引き続き30分攪拌する。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液40mlを滴下し、次いでジエチルエーテルを加え、不溶物を濾別する。濾液をジエチルエーテルで抽出し、その抽出層を10%塩酸、水、10%水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、

乾燥後、溶媒を留去し、3, 5-ジメトキシスチレン 8. 29 gを得る。

【0224】EI-MS (m/z) : 164 (M<sup>+</sup>), 149, 135, 121

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) : 1620, 1595

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3. 80 (6H, s), 5. 25 (1H, dd, J=1. 0, 11. 0), 5. 72 (1H, dd, J=1. 0, 17. 5), 6. 39 (1H, t, J=2. 5), 6. 57 (2H, d, J=2. 5), 6. 64 (1H, dd, J=11. 0, 17. 5).

【0225】(2) 3, 5-ジメトキシスチレン 8. 29 gをメタノール70mlと酢酸エチル10mlの混合溶媒に溶解し、10%パラジウム-炭素(水分51. 4%) 1. 2gを触媒とし、常圧下接触還元を行う。1時間後、触媒を濾去し、濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、1, 3-ジメトキシ-5-エチルベンゼン7. 07gを得る。

【0226】EI-MS (m/z) : 166 (M<sup>+</sup>), 151, 137

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) : 1607, 1596

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 22 (3H, t, J=7. 5), 2. 60 (2H, q, J=7. 5), 3. 78 (6H, s), 6. 30 (1H, t, J=2. 5), 6. 37 (2H, d, J=2. 5).

【0227】(3) 1, 3-ジメトキシ-5-エチルベンゼン7. 69gを酢酸80mlに溶解し、室温で攪拌しながら、47%臭化水素酸を加え、3時間加熱還流する。反応液を室温に戻し、減圧乾固し、残渣を酢酸エチルに溶解する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して1, 3-ジヒドロキシ-5-エチルベンゼン5. 94gを得る。融点: 97-98

°C。

【0228】(4) 1, 3-ジヒドロキシ-5-エチルベンゼン5. 92gをピリジン32mlに溶解し、室温で攪拌しながら無水酢酸17. 5gを加える。1時間後、反応液を氷冷した10%塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を留去して、1, 3-ジアセトキシ-5-エチルベンゼン9. 60gを得る。物性値は参考例4-(5)で得られた化合物と同一であった。

【0229】EI-MS (m/z) : 222 (M<sup>+</sup>), 180, 138

IR (neat, cm<sup>-1</sup>) : 1771, 1617

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 23 (3H, t, J=7. 5), 2. 28 (6H, s), 2. 66 (2H, q, J=7. 5), 6. 74 (1H, t, J=2. 0), 6. 82 (2H, d, J=2. 0).

【0230】

【発明の効果】本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容しうる塩は、腎臓でのグルコース再吸収阻害作用に基づく尿糖増加作用により、優れた血糖降下作用を示す。例えば、ラットに経口投与した場合、本発明化合物はフロリジン投与の50~250倍尿糖を増加させることができる。

【0231】また、本発明の目的物は、毒性が低く、さらに、体内での加水分解で生じるアグリコン部分の促進拡散型糖輸送担体の阻害作用が弱いという特徴も有する。

【0232】このため、本発明の目的物は、高血糖を是正し、グルコーストキシシティーの悪循環を断ち切ることができる。糖尿病(例えば、インスリン依存型糖尿病(I型糖尿病)、インスリン非依存型糖尿病(II型糖尿病)等の真性糖尿病)の予防治療、或いは食後の過血糖の是正に効果的に使用することができる。

【手続補正書】

【提出日】平成10年4月2日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0110

【補正方法】変更

【補正内容】

【0110】化合物(I-m)は、化合物(I-a)と一般式(IX)

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

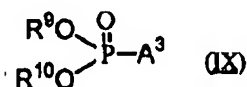
【補正対象項目名】0111

【補正方法】変更

【補正内容】

【0111】

【化38】



【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0113

【補正方法】変更

【補正内容】

【0113】化合物(IX)において、脱離基A<sup>3</sup>とし

ては、反応に影響を及ぼさない通常の脱離基を用いること（ハロゲン原子）などを好適に用いることができる。  
とができるが、ハロゲン原子（例えば、塩素原子、臭素

---

フロントページの続き

(72)発明者 松本 守  
奈良県奈良市千代ヶ丘3丁目4-15

(72)発明者 奥 哲  
埼玉県戸田市大字新曽2083番地の2ソフィ  
ア戸田107号室